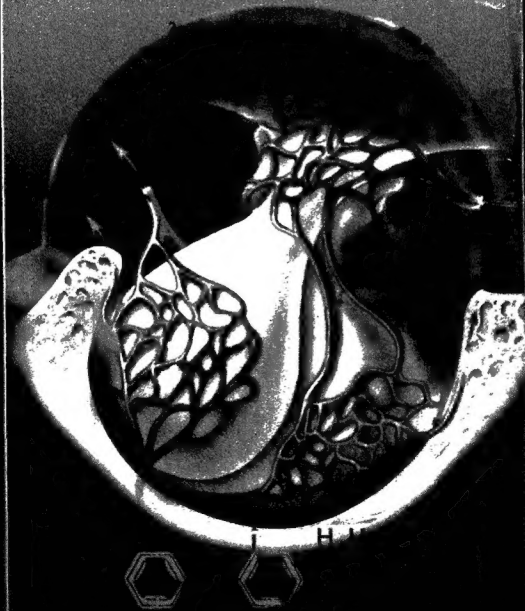


الهرمونات والغدد الصماء

دكتور / محمد حلمي سالم

دكتور / جمال الدين عبد الرحيم

دكتور / فرحات الدسوقي النوتى



الهرمونات والغدد الصماء

الأستاذ الدكتور/ محمد حلمى سالم

الأستاذ الدكتور/ جمال الدين عبد الرحيم

الأستاذ الدكتور/ فرحات الدسوقي النوتى

كلية الزراعة – جامعة الإسكندرية

توزيع منشأة المعارف بالإسكندرية
جلال خري وشركاه

الطبعة الأولى

١٤٢٢ هـ - ٢٠٠٢ م

حقوق الطبع محفوظة للمؤلفين

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمة

ثبتت البيئة الداخلية في الكائن الحي يعتمد على التتميق والتكامل بين جهازيين رئيسيين في الجسم هما الجهاز العصبي والجهاز الهرموني (أو جهاز الغدد للصماء) . والتنظيم عن طريق الغدد الصماء يتم باستخدام رسل كيميائية تسمى الهرمونات التي تغرز مباشرة إلى الدم حيث تنقل إلى الأعضاء التي تتأثر بها .. وهذا التنظيم عادة ما يحتاج لوقت أطول للقيام بعمله مقارنة بعمل الجهاز العصبي. وعلم الغدد الصماء endocrinology علم حديث نسبيا عرف كعلم مستقل عن العلوم البيولوجية الأخرى في بداية القرن العشرين . ومنذ ذلك التاريخ ظهر كم هائل من البحوث في مجال الهرمونات وعلاقتها بالعمليات الفسيولوجية وبالأمراض التي تصيب الإنسان وغيره من الكائنات الحية . وصاحب ذلك اهتمام كبير بعلاقة الهرمونات بإنتاجية الحيوان الزراعي من اللحم واللبن بهدف رفع كفاءته الإنتاجية. /

ويهتم هذا الكتاب باستعراض وإيضاح أهم الهرمونات المفردة من غدد وأنسجة جسم الكائن الحي مع بيان دورها الحيوي وفعاليتها ومصيرها . وتشمل المناقشة أسس آليات التنظيم الهرموني للعمليات الفسيولوجية على المستوى الخلوي والجزيئي . كما تناقش الإمكانيات المتاحة لاستخدام الهرمونات في المجالات الطبية والإنتاجية . ويفيد هذا الكتاب الطالب الذي يدرس علم الغدد الصماء .. أو المتخصص في مجال الطب البشري أو البيطري وفي المجال الزراعي .

ونود أن نتقدم بالشكر للإخوة والزلاء الذين ساندونا في ظهور هذا المؤلف الذي نأمل أن يكون قد سد جزءا من النقص في مجال مهم من مجالات المعرفة لتسي ما زالت المكتبة العربية في حاجة إلى المزيد منه . وبالله التوفيق.

المحتويات

١	الباب الأول : علم الغدد ذات الإفراز الداخلى (الغدد الصماء)
٢	والغدد الصماء وهرموناتها
٢	أنواع الرسل الكيميائية
٧	الطبيعة الكيميائية للهرمونات
٨	تخليق الهرمونات
٩	بادئ الهرمون
١٢	تنظيم الإفراز الهرمونى
١٣	الهرمونات فى الدم وهدم الهرمونات
١٥	وظائف الهرمونات
١٥	إختلال النظام الهرمونى
١٧	الباب الثانى : آليات عمل الهرمونات
١٧	لمستقبلات الخلوية وعمل الهرمون
١٧	أولا : مستقبلات الهرمون فى غشاء الخلية ...
١٨	١. تنظيم عدد المستقبلات
١٩	٢. أخذ الهرمون للدخل وعلاقته بفعل الهرمون
١٩	٣. نقل الإشارة من المستقبل
٢١	٤. البروتينات المنظمة والتنظيم المزدوج لآنزيم AC
٢٢	٥. دور النيوكليوتيدات الخلقية فى عمل الهرمون
	٦. تعدد الرسل الكيميائية فى أغشية الخلايا ودور الكالسسيوم
٢٥	كرسول ثانى
٢٨	ثانيا : مستقبلات الهرمون داخل الميتوكلزم
٢٨	١. مستقبلات الهرمونات الإسترويدية
٢٨	٢. مستقبلات هرمونات الدرقية
٢٩	التأثيرات المميزة للهرمونات
٣٠	إنهاء فعل الهرمون
٣١	إختلال النظام الهرمونى وعلاقته بالخلل فى عمل الهرمون
٣٣	الباب الثالث : تحت المهاد
٣٣	الإتصال العصبى الدموى
٣٤	العلاقة بين التركيب والوظيفة فى الهيپوثالامس
٣٧	الهرمونات المنبهة للخلاصية
٤٤	تنظيم إفراز هرمونات الهيپوثالامس
٤٤	١. الجهاز العصبى المركزى

٤٧	٢. آليات التنظيم الرجعي
٥٠	آليات عمل هرمونات الهيپوثالامس المنبهة للنخامية
٥١	إختلال للنظام الهرمونى
٥٣	٥. الباب الرابع : الغدة النخامية
٥٤	الإمداد الدموى والمصبى
٥٥	خلايا الغدة النخامية
٥٦	هرمونات النخامية الأمامية
٥٦	١. هرمون النمو
٦١	٢. هرمون البرولاكتين
٦٤	٣. الهرمونات الجليكوكورتينية
٦٥	٤. الهرمون المنشط للغدة الدرقية
٦٧	٥. الهرمونات المنبهة للغدة الجنسية
٦٩	٦. Proopiomelanocortin (POMC)
٦٩	٧. الهرمون المنبه لقشرة الأدرينال
٧١	٨. انقاص الأوسط للنخامية
٧٢	٩. الهرمونات المنبهة لخلايا الميلاتين
٧٤	١٠. تنظيم إفراز MSH
٧٥	١١. الوظائف البيولوجية لهرمون MSH
٧٨	١٢. الميلانوتروبين أثناء الحمل
٧٩	١٣. آليات عمل MSH
٨٠	١٤. الهرمون المسبب لتجميع صبغة الميلاتين (MCH)
٨١	١٥. هرمونات النخامية العصبية (الخلفية)
٨٢	١٦. تركيب وتخليق هرمونات النخامية العصبية
٨٤	١٧. آليات إفراز هرمونات النخامية العصبية
٨٥	١٨. هرمون الأوكسيتوسين
٨٨	١٩. هرمون الأرجينين فازوبرسين
٩٢	٢٠. هرمون الأرجينين فازوتوسين
٩٣	٢١. هرمونات النخامية الخلفية
٩٣	٢٢. آليات عمل هرمونات النخامية الخلفية
٩٥	٢٣. إختلال للنظام الهرمونى فى الغدة النخامية
٩٩	الباب الخامس : هرمونات البتركرياس
٩٩	٢٤. تركيب البتركرياس
١٠٢	٢٥. هرمون الإتسولين
١٠٢	٢٦. تركيب وتخليق الإتسولين

١٠٤	الوظائف البيولوجية
١١١	آليات عمل هرمون الإنسولين
١١١	١. مستقبل الإنسولين
١١٣	٢. الرسل الثانوية عند تنشيط مستقبلات الإنسولين
١١٤	٣. أجهزة نقل الجلوكوز
١١٦	هرمون الجلوكاجون
١١٦	تركيب وتخليق الهرمون
١١٧	الوظائف البيولوجية
١١٨	آليات عمل هرمون الجلوكاجون
١١٩	هرمونات البنكرياس البيبتية الأخرى
١٢٠	تنظيم وظائف جزر البنكرياس
١٢٣	ملخص عملية تنظيم جلوكوز الدم
١٢٤	الإختلال في وظائف جزر البنكرياس

١٢٧	الباب السادس : الهرمونات المنظمة للكالسيوم
١٢٧	الكالسيوم وفسيولوجيا العظام
١٢٩	الباراثرمون
١٣١	تنظيم إفراز الباراثرمون
١٣٢	الوظائف البيولوجية لهرمون الباراثرمون
١٣٣	هرمون الكالسيتونين
١٣٤	تنظيم إفراز هرمون الكالسيتونين
١٣٦	الوظائف البيولوجية لهرمون الكالسيتونين
١٣٧	فيتامين D
١٣٧	تخليق وتمثيل فيتامين D
١٤٠	تنظيم تمثيل فيتامين D
١٤١	الوظائف البيولوجية لفيتامين D
١٤٣	آليات عمل الهرمونات المنظمة لإفراز الكالسيوم
١٤٤	هرمونات أخرى لها علاقة بتمثيل الكالسيوم وتكوين العظام
١٤٦	الإضطرابات في إفراز الكالسيوم

١٤٩	الباب السابع : الغدة الدرقية
١٤٩	تركيب الغدة الدرقية
١٥١	تخليق هرمونات للدرقية
١٥٥	تنشيط تخليق هرمونات للدرقية بواسطة TSH
١٥٦	مقاومة المضادة للدرقية
١٥٧	العلاقة بين هرموني T_3 و T_4

١٥٨	مركبات للثيرونين المرتبطة باليود في سوائل الجسم
١٥٩	تنظيم إفراز هرمونات الدرقية
١٦١	هرمونات الدرقية في الدم
١٦٣	الوظائف البيولوجية لهرمونات الدرقية
١٦٦	آليات عمل هرمون الدرقية
١٦٩	الإختلال في وظائف الغدة الدرقية
١٧١	الباب الثامن : الغدة الجاركلوية (الأدرينال)
١٧١	~ نخاع الأدرينال والجهاز العصبي السمبثاوى
١٧٢	الجهاز العصبي السمبثاوى
١٧٤	-- نسيج الكرومافين في الأدرينال
١٧٦	تخليق أمينات الكاتيكول
١٧٨	إفراز وتمثيل كاتيكولات الأمين
١٧٩	المستقبلات الكولينية والأدرينية
١٨٤	تأثير الهرمونات على المستقبلات الأدرينية
١٨٥	الوظائف البيولوجية لأمينات الكاتيكول
١٩٠	الخلل في وظائف نخاع الأدرينال
١٩٢	قشرة الغدة الجاركلوية (قشرة الأدرينال)
١٩٤	كيمياء وتخليق هرمونات قشرة الأدرينال
١٩٨	المناطق الوظيفية في قشرة الأدرينال
١٩٩	~ تنظيم تخليق وإفراز هرمونات قشرة الأدرينال
٢٠٤	عامل نين للقلب المخرج للصوديوم (ANF)
٢٠٦	نقل وهدم هرمونات قشرة الأدرينال في الدم
٢٠٧	-- الوظائف البيولوجية لهرمونات قشرة الأدرينال
٢١٣	آليات عمل هرمونات الأدرينال الإستيروينية
٢١٦	الخلل في وظائف قشرة الأدرينال
٢٢١	الباب التاسع : هرمونات الغدة التناسلية
٢٢١	هرمونات الجنس الذكورية
٢٢١	تركيب الجهاز التناسلي للذكر
٢٢٣	تخليق الأندروجينات
٢٢٥	الهرمون في الدم
٢٢٥	التنظيم الهرموني لنشاط الخصية
٢٢٨	الوظائف البيولوجية للأندروجينات
٢٣٧	آليات عمل الأندروجينات

٢٣٧	مضادات الأندروجينات
٢٣٩	التحكم في الخصوبة في الذكر
٢٣٩	الخلل في وظائف الخصية
٢٤٢	هرمونات جنس الأنثوية
٢٤٢	تركيب الجهاز التناسلي الأنثوي
٢٤٧	هرمونات المبيض الإستروئيدية
٢٥٠	الوظائف البيولوجية للإستروجينات والبروجسترون
٢٥٢	المركبات الإستروجينية الغير إستروئيدية ومضادات الإستروجينات
٢٥٢	التنظيم العصبي الهرموني لنشاط المبيض
٢٥٤	كاتيكولات الإستروجين
٢٥٦	العوامل المنظمة للبيئية لدخل الحويصلات
٢٥٨	الدورات التناسلية في الثدييات
٢٥٨	دورة الشبق (شباع)
٢٦١	الدورة الحضيضية في الثدييات العليا
٢٦٥	التبريض المستحث والتبريض التلقائي
٢٦٦	تأخير إنغراس الزيجوت
٢٦٧	البيئة والتناسل
٢٦٩	الخلل في وظائف المبيض
٢٧٣	الباب العاشر : هرمونات الحمل والولادة وإنتاج اللبن
٢٧٣	البلوغ الجنسي
٢٧٣	للحمل
٢٧٣	الإخصاب والإنغراس
٢٧٦	العوامل الهرمونية أثناء الحمل
٢٧٦	الهرمون المشيمي المنشط للغدد الجنسية HCG
٢٧٨	وحدة الجنين والمشيمة
٢٨١	الهرمون المشيمي المنبه للنمو والضرع
٢٨١	عوامل هرمونية أخرى أثناء الحمل
٢٨٢	إستئصال الهرمونات لمنع الحمل
٢٨٥	الولادة
٢٨٥	التنظيم الهرموني — العصبي لعملية الولادة
٢٨٥	نسبة الإستروجين/البروجسترون
٢٨٦	البروستاجلاندينات
٢٨٦	البرولاكتين المشيمي
٢٨٧	الأكسيتوسين

٢٨٧ قشرة الأدرينال للجينية
٢٨٨ للريلاكسين
٢٩١ لإدرار اللبن
٢٩٧ لإقطاع الطمث
٢٩٨ توقف الطمث والرغبة الجنسية
٢٩٩ للإختلالات الهرمونية
٣٠٣ الباب الحادى عشر : هرمونات لقناة الهضمية
٣٠٤ تركيب ووظيفة لقناة الهضمية
٣٠٦ للتركيب الكيمىالى لهرمونات لقناة الهضمية وأماكن إفرازها
٣٠٧ عائلة الجاسترين
٣٠٩ عائلة السكرتين
٣١٠ الوظائف البيولوجية لهرمونات لقناة الهضمية
٣١٩ هرمونات أخرى فى القناة الهضمية
٣٢٣ دور الجهاز العصبى الذاتى فى تنظيم وظيفة القناة الهضمية
٣٢٣ لآليات عمل هرمونات لقناة الهضمية
٣٢٦ ملخص التنظيم الهرمونى العصبى لوظائف لقناة الهضمية
٣٢٧ الأمراض الفسيولوجية الناجمة عن إضطرابات هرمونات لقناة الهضمية
٣٢٩ الباب الثانى عشر : الغدة الصنوبرية
٣٢٩ للتركيب التشريعى للغدة الصنوبرية
٣٣٠ للميلاتونين
٣٣٢ أثر الميلاتونين على العمليات التناسلية
٣٣٣ تخليق الميلاتونين وإندولات الأمين فى الغدة الصنوبرية
٣٣٨ لإفراز الميلاتونين
٣٤١ مكان عمل الميلاتونين
٣٤١ دورة نشاط الغدة الصنوبرية والساعات البيولوجية
٣٤٣ بيولوجيا الزمن - إيقاع الحياة
٣٤٤ إستخدام الميلاتونين فى تنظيم لدورات التناسلية الموسمية
٣٤٤ كعقور أخرى للغدة الصنوبرية
٣٤٨ لآليات عمل الميلاتونين
٣٥٠ للإضطرابات الفسيولوجية للغدة الصنوبرية
٣٥٥ الباب الثالث عشر : تنظيم النمو
٣٥٦ نمط النمو الطبيعى

٣٥٩	النمو وتكاثر الخلايا
٣٦١	هرمون النمو والسوماتومدينات
٣٧٢	هرمون الإنسولين
٣٧٢	هرمون البرولاكتين
٣٧٤	لاكتوجين المشيمة
٣٧٦	العوامل المنبهة لنمو الأعصاب
٣٧٦	عامل نمو الأعصاب
٣٨٠	عامل آخرى منبهة لنمو الأعصاب
٣٨١	الموت الطبيعي للخلايا
٣٨٢	عامل النمو المنشطة لتكوين الدم
٣٨٢	الإثروبيوتين
٣٨٧	هرمونات التيموسية
٣٩٢	عامل للصفائح الدموية المنبه للنمو
٣٩٤	عامل نمو البشرة
٣٩٨	عامل تكوين الأوعية الدموية
٣٩٩	عامل نمو خلايا للنسيج الضام
٤٠١	عامل النمو المحولة
٤٠٣	الوسائط الخلوية
٤٠٤	الكالونات (منطقات الانقسام)

الباب الرابع عشر : هرمونات غير تقليدية

٤٠٥	البروستاجلاندينات
٤٠٥	تركيب البروستاجلاندينات
٤٠٨	تخليق البروستاجلاندينات
٤٠٩	الوظائف البيولوجية للـ Eicosanoids
٤١٠	البروستاجلاندينات
٤١٣	البروستاسيكلين
٤١٣	الثرومبوكلين
٤١٤	الليكوترين
٤١٤	الاختلالات الفسيولوجية
٤١٥	هرمون النخالة (الببتين)
٤١٦	اكتشاف هرمون الببتين
٤١٧	الوظائف البيولوجية لهرمون الببتين
٤٢٢	التنظيم الهرموني لتخليق وإفراز الببتين
٤٢٢	مستقبلات الببتين ونقل الإشارة والبروتينات الربطة

٤٢٦ عدم الإستجابة للبتين
٤٢٧ للبتين والإنتاج الحيواني
٤٢٨ لتطبيقات الطبية المحتملة لبرمون للبتين
٤٢٩ الإندورفينات
٤٢٩ تخليق الإندورفينات
٤٣٠ قياسات عمل الإندورفينات
٤٣٣ الاختلالات الفسيولوجية
٤٣٥ المراجع

الباب الأول

علم الغدد ذات الإفراز الداخلى (الغدد الصماء) Endocrinology

تنظم وظائف الجسم بواسطة جهازين رئيسيين وهما : الجهاز العصبى nervous system ، والجهاز الهرمونى hormonal system أى جهاز الغدد ذات الإفراز الداخلى (وهى غدد بدون قنوات). وتتعاون هذه الأجهزة وتتكامل لتنظيم وظائف الخلايا المختلفة . ويستخدم للجهاز العصبى إشارات كيميائية كهربائية electrochemical signals لإرسال التنبيهات واستقبال المعلومات من أعضاء الجسم الطرفية. لما للجهاز الهرمونى فيستخدم رسل كيميائية chemical messengers هى الهرمونات التى تنفّز مباشرة "إلى الدم" حيث تنتقل إلى الأعضاء الهدف target organs . وتوجد علاقة وثيقة بين كلا الجهازين الهرمونى والعصبى. وتعمل منطقة تحت المهاد hypothalamus بالمخ كحلقة وصل رئيسية بين كلا الجهازين .

ويختص الجهاز الهرمونى أساسا بتنظيم وظائف التمثيل الغذائى metabolism فى الجسم مثل معدلات التفاعلات الكيميائية فى الخلايا أو إنتقال المواد خلال أغشية الخلايا أو مظاهر أخرى لميتابوليزم الخلايا مثل النمو والإفراز . بعض الآثار الهرمونية تحدث فى ثوانى ، فى حين أن أئرا أخرى تحتاج إلى عدة أيام لتبدأ ثم يستمر الأثر لأسابيع أو شهور أو سنوات .

علم الغدد الصماء عرف كعلم مستقل عن العلوم البيولوجية الأخرى فى بداية القرن العشرين ، غير أن الأمراض الناتجة عن خلل فى الغدد الصماء فى الإنسان سجلها قدماء المصريين والهنود والصينيون واليونانيون القدماء . وفى العصور الوسطى كان للعلماء العرب والمسلمين دورا نشطا فى دراسة الطب ، وقام إبن سينا (٩٨٠-١٠٣٩ م) بكتابة الموسوعة الطبية التى شملت معلومات قيمة عن بعض المشاكل الفسيولوجية فى الإنسان والحيوان . ولول هرمون لكتثف هو هرمون السكرتين secretin المفرد من الأمعاء الدقيقة (بواسطة بايلس وستارنج Bayliss & Starling سنة ١٩٠٢) .. حيث وجدوا أن إضافة حامض فى الإثنى عشر بعد قطع الإتصال العصبى بها سبب تنشيط إفراز البيكربونات من البنكرياس . وحيث أن الإتصال العصبى بينهما غير موجود فقد

يستنتجوا أن الإستجابة هي إستجابة كيميائية. وعند تحضير مستخلص من الفشاء المخاطي للأعضاء وحقنه في وريد حيوانات التجارب فإنه يسبب تنشيط إفراز البنكرياس ، وأعطى إسم "secretin" للمادة الفعالة في هذا المستخلص . كلمة هرمون "hormone" استخدمت في عام ١٩٠٥ بواسطة ستارلينج وهي مشتقة من كلمة يونانية ومعناها منشط أو منبه . ورغم تلك التسمية فيجب التأكيد أنه ليست كل تأثيرات الهرمونات منشطة - حيث أن بعض هذه التأثيرات مثبطة inhibitory .. فمثلا هرمون الإنسولين يثبط تحلل الدهون في النسيج الدهني .

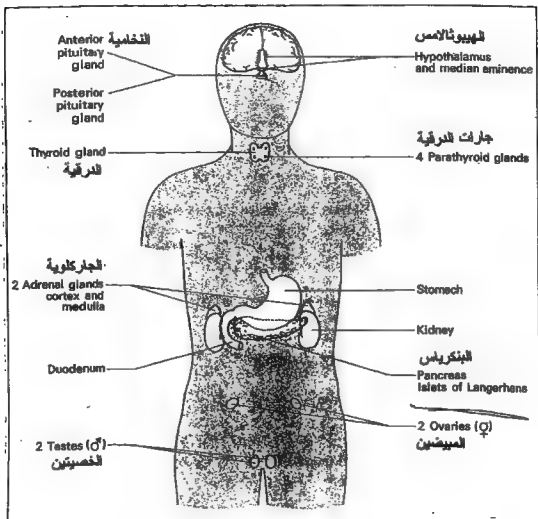
الغدد الصماء وهرمونها

الجهاز الهرموني يتكون من كل الغدد التي تسمى الغدد الصماء أو الغدد داخلية الإفراز endocrine glands (شكل ١-١ ؛ جدول ١-١) التي تفرز الهرمونات. والهرمونات رسل كيميائية تنقل "عن طريق الدم" من الغدد الصماء إلى الخلايا التي تؤثر عليها . والخلايا التي تتأثر بهرمون معين تسمى الخلايا الهدف target cells (أو الخلايا المستجيبة) لهذا الهرمون .

— ويختلف الجهاز الهرموني عن معظم أجهزة الجسم في أن الغدد المختلفة التي تكونه ليست متصلة ببعضها اتصالا تشريحيا ، لكنها تكون مع بعضها جهازا وظيفيا. والهرمونات قد تفرز من غدد glands (النخامية والدرقية) ، أو من أعضاء organs (مثل القلب والكبد والكلية) ، أو من خلايا cells (في جدر القناة الهضمية). وبعض الغدد الصماء لها صفة مؤقتة transient (مثل المشيمة placenta) . ويعتبر المخ (تحت المهاد) من أغنى مصادر الهرمونات. أحيانا تقوم غدة واحدة بإفراز عديد من الهرمونات ، كما في النخامية والغدد الجار كلوية والمبيض . وأحيانا قد يفرز هرمون معين من أكثر من نوع من الغدد - فمثلا السوماتوستاتين somatostatin قد يفرز من البنكرياس أو من القناة الهضمية (هرمون) أو من الهيبوثالامس (هرمون عصبي) .

أنواع الرسل الكيميائية Chemical Messengers

تقسم الرسل الكيميائية التي يستخدمها الجسم في توصيل المعلومات بين سائر أعضائه إلى عدة أنواع ، وتختلف هذه الأنواع تبعا لنوع الخلايا المغرزة وطريقة نقلها إلى الخلايا الهدف كما يلي (شكل ١-٢) :



شكل (١-١) : الغدد الصماء الرئيسية في الإنسان.

جدول (١-١) : الغدد الصماء الرئيسية وهرموناتها .

تركيبه الكيميائي	الهرمون المفرز	إسم الغدة
Peptides	Releasing and inhibiting hormones الهرمونات المحررة والمثبطة	الهيبوفيزيالامس
	Thyrotropin-releasing hormone (TRH)	
	Gonadotropin-releasing hormone (GnRH)	
	Corticotropin-releasing hormone (CRH)	
	Somatostatin (SS)	
	Somatocrinin	
Amine	Prolactin-inhibiting factor (dopamine, DA)	
		التخامية
Glycoproteins	Thyroid-stimulating hormone (TSH)	أ. الغصن الأمامي
	Follicle-stimulating hormone (FSH)	
	Luteinizing hormone (LH)	
Proteins	Adrenocorticotrophic hormone (ACTH)	
	Growth hormone (GH)	
	Prolactin (PRL)	
Peptide	Melanocyte-stimulating hormone (MSH)	ب. الغصن الأوسط
Peptides	Vasopression (antidiuretic hormone, ADH)	ج. الغصن الخلفي
	Oxytocin	
AA-derivatives	Thyroxine (T ₄); Triiodothyronine (T ₃)	الغدة الدرقية
Peptide	Calcitonin	
Peptide	Parathyroid hormone (PTH)	الغدة الجاردرقية
		الغدة الجاردرقية (الأدرينال)
Steroids	Aldosterone	أ. قشرة الأدرينال
	Corisol; Corticosterone	
Catecholamines	Epinephrine (E); Norepinephrine (NE)	ب. نخاع الأدرينال
		الغدة الجنسية
Steroid	Testosterone	أ. الخصية
Steroids	Esrtadiol (E ₂); Progesterone	ب. المبيض
Peptide	Inhibin	
Glycoprotein	Human chorionic gonadotropin (HCG)	ج. المشيمة
Protein	Human placental lactogen (HPL)	
Steroids	Estrogens ; Progesterone	
Proteins	Insulin ; Glucagon ; Somatostatin (SS)	البنكرياس
Peptide	Gastrin	المعدة
Proteins	Secretin	الأمعاء الدقيقة
	Cholecystokinin (CCK)	

١. **هرمون Hormone** : مادة كيميائية عضوية تفرز من خلايا الغدد الصماء (أو من مجموعة خاصة من الخلايا) وتصل للعضو المستجيب "عن طريق الدم" (endocrine) .

٢. **ناقل عصبي Neurotransmitter** : مادة كيميائية تسمح بإتصال الخلايا العصبية ببعضها .. أو بإتصال الخلايا العصبية بالعضو الهدف (المستجيب). وتفرز من نهايات الأعصاب وتنتقل عن طريق المسائل بين الخلايا - وبعد أن تحدث أثارها يتم هدمها محليا أى لاتصل إلى الدم (neurocrine) .

٣. **الهرمونات العصبية Neurohormones** : تفرز من خلايا عصبية (neuro-) لكن تدخل إلى الدم وتذهب عن طريق الدم إلى خلايا بعيدة وتؤثر عليها (- (neuroendocrine) hormone).

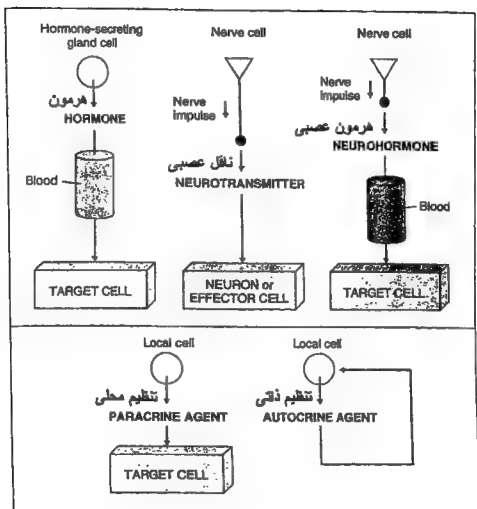
٤. **Paracrine Agent** (تعمل على خلايا قريبة من مكان إنتاجها) : وهذه تخلق وتفرز عند التنبيه إلى المسائل بين الخلايا ومنه تنتشر إلى الخلايا المجاورة وتؤثر عليها . ويحدث لها هدم سريع بواسطة أنزيمات محلية ، ولا تذهب إلى الدم. وقد تسمى هرمونات موضعية .

٥. **عامل تنظيم ذاتي Autocrine Agent** : ليست إشارات بين الخلايا ولكنها رسل كيميائية محلية تفرز بواسطة خلية إلى المسائل بين الخلايا .. ثم تعود وتؤثر على نفس الخلية التي أفرزتها .

وتجدر الإشارة إلى أن الرسول الكيميائي قد يختلف تصنيفه باختلاف مكان إفرازه. فمثلا النورإينفرين (NE) norepinephrine قد يفرز من نهايات الأعصاب السمبثالية حيث يتم هدمه في مكان الإفراز ولا يذهب إلى الدم وفي هذه الحالة يعتبر "ناقل عصبي" - وقد يفرز من نخاع الغدة الجاركلوية (خلايا عصبية متحورة) وفي هذه الحالة ينقل عن طريق الدم إلى أماكن أخرى في الجسم ولذا يعتبر "هرمون عصبي" .

٦. **الفيرمونات Pheromones** : كما سبق فإن الهرمونات تعمل داخل الحيوان الذي ينتجها . لكن توجد أيضا رسل كيميائية "خارجية الإفراز" تنقل المعلومات بين الأفراد . وإسم فيرمون يشير إلى مادة كيميائية تتحرر من حيوان والتي تسبب تغيرات معينة في سلوك حيوان مستقبل لهذا المركب (استقبال كيميائي chemoreception) . وهذا للتواصل الكيميائي يعمل "لدخل النوع الواحد" . وتلعب

الفيرمونات دورا هاما في الحشرات واللافقريات الأخرى ، ولها أدوار أقل أهمية في بعض الثدييات .



شكل (٢-١) : بعض أنواع الرسل الكيميائية.

بعض الرسل الكيميائية الأخرى تسمى شبيهات الهرمونات **parahormones** وهذه لا تنتقل عادة إلى أعضاء هدف بعيدة وتأثيرها يشمل الخلايا القريبة من مكان إنتاجها أو الخلايا المنتجة لها . وتشمل : البروستاجلاندينات **prostaglandins** والتي تفرزها أنسجة عديدة لها تأثيرات هامة في تنظيم التئامل ؛ والهستامين **histamine** الذي يؤثر على إقباض العضلات للمعاء .

الطبيعة الكيميائية للهرمونات **Chemical Nature of Hormones**

تقع الهرمونات والرسل الكيميائية تحت عدة مجموعات مختلفة .

١. الهرمونات الببتيدية والبروتينية **Peptide and Protein Hormones**

Hormones : وهذه قد تكون صغيرة الحجم (ببتيد) مثل الهرمون المنبئ لإقراز الثيروترابين **TRH** الذي يتكون من ٣ أحماض أمينية، أو كبيرة الحجم (بروتين) مثل هرمون النمو وهرمون البرولاكتين التي تحتوي على أكثر من ١٠٠ حمض أميني . والهرمونات الببتيدية قد تتكون من سلسلة طويلة **linear chain** مثل **ACTH** أو قد تحتوي على حلقة نتيجة تكوين روابط ثنائية الكبريت **disulfide bonds** مثل هرمون الأوكسيتوسين **oxytocin** . وبعض الهرمونات كبيرة الحجم قد تتكون من سلسلتين مثل الإرسولين . وبعض الهرمونات البروتينية (مثل **TSH, LH, FSH**) يقترن بها واحد أو أكثر من جزئ الكربوهيدرات (**glycoproteins**) .

٢. الهرمونات الإسترويدية **Steroid Hormones** : وهي مشتقة من

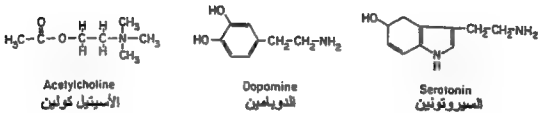
الكوليسترول (٢٧ ذرة كربون **C-27**) ، وتنتج بواسطة الأنسجة المنتجة للإسترويدات في قشرة الغدة الجاركلوية (وتحتوي على **C-21**) والغدة الجنسية . وهرمونات الغدة الجنسية **gonads** تشمل هرمون التستسترون **testosterone (C-19)** من الخصية - وهرمونات الإستراديول **estradiol (C-18)** والبروجسترون **progesterone (C-21)** من المبيض والمشيمة .

٣. الهرمونات الأمينية **Amines** : وهذه تشمل :

(أ) هرمونات الغدة الدرقية **Thyroid Hormones** - وهي مشتقة من

الحمض الأميني التيروسين **tyrosine** ، حيث يتم ربط جزيئين من التيروسين بعد إضافة اليود لهما . وتشمل هرمونات التيروسين (**T₄**) والثيرونين ثلاثي اليود (**T₃**) .

(ب) الناقلات العصبية Neurotransmitters (شكل ٣-١) - الناقلات العصبية الرئيسية هي النورإينفرين والدوبامين (dopamine) وهي مشتقة من الحمض الأميني تيروسين ، والسيروتونين (5-hydroxytryptamine أو HT^٥-) وهي مشتقة من الحمض الأميني تريبتوفان . ومن الناقلات العصبية الرئيسية كذلك الأسيتيل كولين acetylcholine لكنه لا يتبع مجموعة الأمين .



شكل (٣-١) : بعض الناقلات العصبية.

٤. الفيرمونات Pheromones : وهي رسل كيميائية تفرز من غدد خارجية الإفراز exocrine وهي كحولات ألبيفاتية aliphatic أو حلقة . وهي عادة طيارة تنقل عن طريق الريح، وبعضها تنقل عن طريق الماء (محبة للماء hydrophilic).

تخليق الهرمونات Hormone Synthesis

١. الهرمونات الببتيدية : تخليق الهرمونات الببتيدية يبدأ بنسخ الجين (transcription) ثم يستمر في ترجمة m-RNA (translation) ، وينتهي بتحويلات ما بعد الترجمة في الهرمون الببتيدي أو البروتيني. وتخرج m-RNA من النواة بعد نسخها على جزئ DNA في الجين ، وتتم الترجمة على الريبوسومات في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) rough endoplasmic reticulum . وينقل البروتين (الهرمون) المتكون حديثاً إلى جهاز جولجي Golgi apparatus حيث يحدث به تحورات (تضاف له كبريتات sulfates أو جزيئات من الكربوهيدرات) وتغلف في

حويصلات مفرزة secretory vesicles (شكل ١-٤) . وتخرج الحويصلات المحتوية على الهرمون (وربما تحتوي على مركبات أخرى مثل الإنزيمات المعلقة للبروتين) من الأكياس النهائية في جهاز جولجي وتتحرك إلى غشاء الخلية. ويلتحم غشاء الحويصلات مع غشاء الخلية ثم تفرز حبيبات الهرمون بواسطة الطرد الخلوي exocytosis، ويمر الهرمون إلى الدم خلال تقويب الشعيرات الدموية المحيطة . وتقوم الليسوزومات lysosomes بإزالة الحويصلات المفرزة للغير مرغوب فيها .

أما الببتيدات العصبية neuropeptides مثل الأوكسيتوسين oxytocin ، والفازوبرسين vasopressin فتخلق على الريبوسومات في أجسام الخلايا العصبية .. وتتغلل داخل حويصلات لمسافات بعيدة إلى نهايات المحاور في النهاية الخلفية لتخزينها .

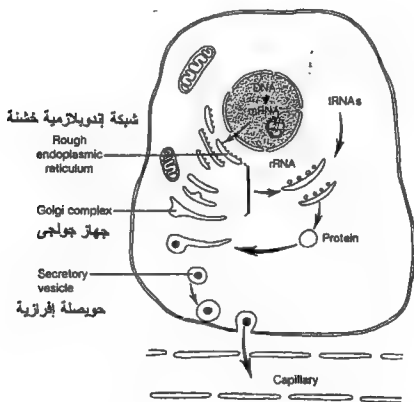
٢. الهرمونات الإسترويدية : تخلق الهرمونات الإسترويدية داخل الشبكة الإندوبلازمية الملساء smooth ER (SER) - وتتميز الخلايا المفرزة للإسترويدات بوجود كميات كبيرة من SER بها (شكل ١-٥) . وقبل تخليق الهرمونات الإسترويدية يدخل الكوليسترول إلى الخلية ويخزن في صورة إسترات الكوليسترول cholesterol esters في القطرات الدهنية الصغيرة لحين الحاجة إليه. ويتحرك الكوليسترول (C-27) إلى الميتوكوندريا حيث يتحول إلى البرجنولون pregnenolone (C-21) الذي ينتقل إلى الشبكة الإندوبلازمية الملساء المحيطة حيث يتحول بواسطة سلسلة من التفاعلات إلى الهرمون الإسترويدي المطلوب .

٣. هرمونات الدرقية : تخلق هذه الهرمونات بإضافة اليود إلى مركبات بروتينية (الثيروجلوبولين .. وهو بروتين موجود داخل تجاويف حويصلات الغدة) . وتتخذ هذه الهرمونات المرتبطة ببروتين الثيروجلوبولين بواسطة الخلايا الطلائية المحيطة بتجاويف الحويصلات في الغدة الدرقية .. وذلك عن طريق الدخول الخلوي endocytosis، حيث يحدث تحلل للبروتين بواسطة الأنزيمات المحللة للبروتين. وتحرر هرمونات T_3 و T_4 قبل إفرازها في الدم .

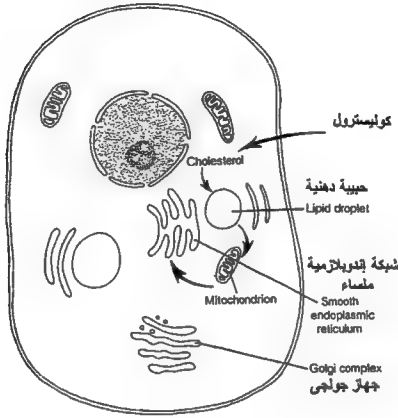
بادئ الهرمون (s) Prohormone

تخليق العديد من الهرمونات الببتيدية تحدث في عدة خطوات. فمثلا يخلق هرمون الإنسولين في خلايا بيتا (β) بجزر لانجرهانز في البنكرياس على الشبكة الإندوبلازمية

الخشنة لتكون أولا بادي بادئ الإنسولين preproinsulin وزنه الجزيئي ١١,٥٠٠ والذي يفصل منه عدد من الأحماض الأمينية عند النهاية للكريوكسيلية C-terminal لتكوين بادي الإنسولين proinsulin وزنه الجزيئي ٩,٠٠٠ . وفى جهاز جولجى يتحول بادي الإنسولين إلى أنسولين (وزنه الجزيئي فى الإنسان حوالى ٥,٨٠٠) وذلك بفصل حوالى ٣١ حمض أميني من الجزيء . كذلك قد يتحول بروتين الأنجيوتنسينوجين angiotensinogen الموجود فى الدم والنتاج من الكبد إنزيميا إلى ببتيدي أصفر هو أنجيوتنسين-١ angiotensin I ، والذي يتحول بالتالى إنزيميا إلى الهرمون النشط أنجيوتنسين-٢ angiotensin II .



شكل (١-٤): الخواص الميولوجية للخلايا المخلفة للهرمونات الببتيدية/البروتينية.



شكل (١-٥) : الخواص الميتولوجية للخلايا المختلفة للهرمونات الإسترويدية.

وقد تعمل بعض الإستيرويدات كبدائى الهرمون لإنتاج هرمونات إسترويدية أخرى . فمثلا تحتوى بعض الخلايا على إنزيم 5α -reductase الذى يحول التستوسترون (T) إلى dihydrotestosterone (DHT) وهو الجزء الفعال لتنشيط هذه الخلايا . كذلك يتحول التستوسترون فى بعض خلايا المخ (حيث يحدث له aromatization فى الحلقة A) إلى إستراديول وهو الإسترويد النشط بيولوجيا على هذه الخلايا .

تنظيم الإفراز الهرموني Regulation of Hormone Secretion

الهرمونات تنظم العديد من العمليات الفسيولوجية بالجسم ولذا يلزم تنظيم كمية الهرمون المفرزة من الغدة الصماء . ويعتمد هذا التنظيم على عدة طرق بحيث أن إفراز الهرمون الواحد قد يخضع لطريقة واحدة أو أكثر حتى يتم إفرازه بالقدر اللازم . وأهم هذه الطرق هي :

١. دور بعض مكونات الدم:

(أ) الهرمونات عادة تنشط أو تثبط إفراز هرمونات أخرى من غدة أخرى . فمثلا هرمونات النخامية الأمامية TSH و (LH , FSH) و ACTH تنشط الخلايا الهدف في غدة الدرقية والغدة الجنسية وقشرة الغدة الجاركلوية لإفراز هرموناتها . بجانب ذلك يُنظم إفراز هرمونات النخامية عن طريق "التغذية الرجعية السالبة negative feedback" .. أى أن هرمونات الغدة الهدف تؤثر على تحت المهاد والنخامية لتثبيط إفراز هرمونات النخامية . وفي بعض الحالات يُنظم الإفراز عن طريق "التغذية الرجعية الموجبة positive feedback" .

... (ب) العناصر الغذائية والأيونات الغير عضوية تقوم أيضا بتنظيم إفراز الهرمونات من بعض الخلايا . فمثلا مستوى الكالسيوم في الدم ينظم إفراز هرمون غدة جارة الدرقية (الباراثورمون) وهرمون الكالسيومين . كذلك مستوى الجلوكوز في الدم ينظم إفراز هرموني الإنسولين والجلوكاجون من البنكرياس .

العوامل التي تنظم إفراز الخلايا (سواء كانت هرمونات أو عناصر غذائية) ترتبط مع مستقبلات receptors في الخلايا المفرزة . ويرتبط الهرمونات مع بعض المستقبلات في غشاء الخلية ينتج عنه إزالة استقطاب الغشاء "depolarization" وهذا يؤدي إلى تنشيط دخول أيونات الكالسيوم إلى الخلايا مما يسبب الطرد الخلوي للحويصلات المفرزة . وهناك بعض الرسل الكيميائية التي قد تثبط إفراز الخلايا وهذه بتوسط آثارها "زيادة الاستقطاب hyperpolarization" لغشاء الخلية . والتغيرات في إفراز الخلايا تتناسب عموما مع التغيرات في مستوى النيوكلويدات الحلقية أو الرسل الثانوية الأخرى داخل الخلايا - فزيادة الإفراز يصلحها عادة ارتفاع مستوى cyclic AMP لدخل الخلايا .. في حين أن تثبيط الإفراز يصلحها انخفاض مستوى cyclic AMP وارتفاع مستوى cyclic GMP .

٢. **التنظيم العصبى Neural Control** : وهذا التنظيم قد يكون بصورة مباشرة كما فى حالة نخاع الغدة الجاركلوية (الأدرينال) حيث أن تنبيه الأعصاب المغذية لها (عصب سمبثاوى قبل العقدى preganglionic) يؤدي إلى إفراز هرمون الإبنفرين. والتنظيم العصبى قد يكون بطريقة غير مباشرة تتضمن إشتراك منطقة الهيبوثالامس (تحت المهاد) . فمثلا إنخفاض درجة حرارة البيئة المحيطة فى الشتاء يؤدي إلى تنبيه الهيبوثالامس لإفراز TRH الذى يشجع إفراز TSH من النخامية ، والذي يعمل على تنبيه الغدة الدرقية لإفراز هرمونى T_3 و T_4 اللذين لزيادة توليد الحرارة فى الجسم . مثال آخر لهذا التنظيم يحدث عند تلقيح الأرتب حيث يؤدي إلى تنشيط إفراز GnRH من الهيبوثالامس وبالتالي LH من النخامية ، والذي يتبعه حدوث عملية التبويض .

٣. **التنظيم الوراثى Genetic Control** : يخضع إفراز الهرمونات لسيطرة التركيب الوراثى للحيوان . فالصفات الظاهرية للحيوان هى نتيجة للشفرة الوراثية الموجودة بالأحماض النووية (DNA) فى الجينات . ولقد تمكن الباحثون عن طريق الإنتخاب لمعدل النمو وحجم الجسم النهائى فى الخنازير من إنتاج سلالتين بعد عدة أجيال إحداهما سريعة للنمو كبيرة الحجم والأخرى بطيئة النمو صغيرة الحجم . ولقد وجد أن أفراد السلالة كبيرة الحجم تحتوى غدها النخامية على تركيز عالى من هرمون النمو بعكس السلالة صغيرة الحجم . أى أن الإنتخاب لمرعة النمو والحجم الكبير هو فى الحقيقة إنتخاب لكمية هرمون النمو التى ينتجها الحيوان ، وأن الطريقة التى نغير بها الجينات عن نفسها يكون من خلال للتأثير على كمية هرمون النمو التى تنتجها الغدة النخامية وبالتالي تتحكم فى حجم الحيوان .

الهرمونات فى الدم وهدم الهرمونات

الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية توجد فى الدم مرتبطة ببروتينات ، أما الهرمونات الببتيدية فتوجد فى الدم فى صورة حرة . ويجب هدم الهرمونات باستمرار حتى يمكن إيقاف استمرار أثرها على الخلايا الهدف .

١. الهرمونات اليبتيية : يحدث هدمها أساسا فى الكبد والكلية . وبعض الهرمونات قد يحدث لها هدم إنزيمى عند مكان تأثيرها "المستقبلات" فقد يحدث دخول المستقبلات مع الهرمون إلى داخل الخلية حيث يحدث هدم إنزيمى للببتيدات . وفى حالة هرمون الإنسولين يعمل إنزيم إنسوليناز insulinase على هدمه عن طريق إختزال الروابط ثنائية الكبريت بين السلسلتين فى الهرمون ويفصل الهرمون إلى سلسلتين منفردتين .

٢. الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية : يرتبط هذه الهرمونات ببروتينات البلازما يسهل عملية نقلها فى الدم ويحوى هدمها ويحمى الجزيئات الصغيرة من الفقد عن طريق الكلىة . وهذه البروتينات الرابطة تخلق فى الكبد تحت تأثير هرمونى .

ويحدث فى الكبد بقران conjugation لهرمونات قشرة الغدة الجاركلوية (الأدرينال) والغدة الجنسية مع الكبريتات sulphates وحمض الجلوكيرونك glucuronic acid ، وهذا يحول الهرمونات إلى صور غير نشطة وكذلك يجعلها أكثر ذوبانا فى الماء مما يسهل إخراجها فى البول . وقد تفرز بعض أملاح الجلوكيرونيدات فى أملاح الصفراء أو قد يعاد إمتصاصها فى الدم . هرمونات T_3 و T_4 يحدث لها إزالة اليود deiodination فى العديد من الأنسجة لإعادة إستخدامه .

٣. كاتيكول أمينات (CA) الأدرينال والنفلات العصبية : كاتيكولات الأمين الموجودة فى الدم يتم هدمها أساسا فى الكبد عن طريق إضافة مجموعة ميثيل methylation بواسطة إنزيم O-methyl transferase (OMT) ، أو نزع مجموعة أمين oxidative deamination بواسطة إنزيم مونو أمين أكسيداز monoamine oxidase (MAO) . أما كاتيكولات الأمين المفرزة من نهايات الأعصاب السمثالية فينتهى أثرها بسرعة عند التشابك العصبى synapse بواسطة تأثيرات إنزيمية أو بعمليات أخرى . كذلك فإن الأميتيل كولين acetylcholine المفرز عند التشابك العصبى يوصل إلى كولين choline وخلص acetate بواسطة إنزيم acetylcholine-esterase .

وظائف الهرمونات Functions of Hormones

تنظم الهرمونات نشاط كل خلايا الجسم تقريبا . ومن أمثلة الأول التي تلعبها الهرمونات ما يلي :

١. النمو والتطور **Growth and Development** : تساهم معظم الهرمونات في هذا العمل. ومن أمثلة ذلك دور هرمون النمو في تنشيط للنمو العام للجسم ؛ ودور هرمون الثيروكسين على نمو الجسم ونضج الجهاز العصبي المركزي وتحور يرقانات الضفادع إلى ضفادع بالغة ؛ ودور الهرمونات الجنسية على نمو وتطور الجهاز التناسلي وتخليق الجاميطات أى البويضات والحيوانات المنوية .

٢. التوازن الداخلي **Homeostasis** : ويعنى المحافظة على ثبات الظروف البيئية الداخلية للجسم مثل حجم السوائل خارج الخلايا ؛ ضغط الدم ؛ محتوى الإلكتروليتات في سوائل الجسم ؛ مستوى أيونات الكالسيوم والفوسفور بالبلازما ؛ مستوى السكر في الدم ؛ كذلك المحافظة على العظام والعضلات ومخزون الدهون في الجسم . كما تؤثر الهرمونات على العمليات الميتابوليزمية (بناء anabolism أو هدم catabolism) في معظم خلايا الجسم - فتخليق وهدم الكربوهيدرات والدهون والبروتين تنظم بواسطة الهرمونات لمقابلة حاجة الجسم للطاقة أو النمو .

٣. تكامل الأحداث الفسيولوجية (Integration) : ويساهم فيها الجهاز العصبي مع الهرمونات - كما يحدث في حالة إنزال اللبن milk let-down في الأبقار، وعملية للتبويض في الأرانب .

٤. سلوك الحيوان **Animal Behavior** : السلوك الجنسي وسلوك الأمومة يتحكم فيها الهرمونات الجنسية وهرمونات النخامية (الأوكسيتوسين oxytocin) . وسلوك الجماعة (التجمع) group behavior قد يتأثر بإفراز رسل كيميائية (إفريونات) في البيئة الخارجية .

إختلال النظام الهرموني Endocrine Disorders

تحدث الإختلالات الهرمونية نتيجة ثلاثة أسباب رئيسية :

١. **نقص الهرمون Hormone Deficiency** : فشل غدة أو نسج في إفراز هرمونات كافية قد يؤدي إلى نتائج قاتلة ، فمثلا غياب هرمون الإنسولين يحدث زيادة سكر الدم ونزول السكر في البول وقد يحدث للمريض إغماء coma قد يؤدي إلى الوفاة. نقص هرمون الباراثيرويد يؤدي إلى نقص كالسيوم الدم وتقلصات وربما الوفاة . كذلك فشل إفراز هرمون ADH يؤدي إلى مرض البول المائي diabetes insipidus .
وقد الماء بشدة من الجسم وجفاف .

ونقص إفراز الهرمون قد يحدث نتيجة عدة أسباب . فمثلا عدم مقدرة قشرة الأدرينال على إفراز الكورتيزول (مرض أديسون's disease) قد يحدث عند تدمير قشرة الأدرينال نتيجة إصابة مرضية ، أو فشل للنخامية في إفراز ACTH ، أو فشل الهيبوثالامس في إفراز CRH . كذلك فإن مرض البول المائي قد يحدث نتيجة نقص تكوين وإفراز الهرمون المضاد للبول ADH ، أو فشل الكلية في الإستجابة لهرمون ADH .

٢. **زيادة إفراز الهرمون Hormone Excess** : زيادة إنتاج وإفراز الهرمون قد يؤدي إلى المرض وربما الوفاة. فمثلا زيادة إفراز الكورتيزول cortisol (Cushing's syndrome) بسبب تغيرات في ميتابوليزم الكرويهيدرات والدهون والبروتين - ويؤدي عادة إلى زيادة سكر الدم وإنهالك β -cells في البنكرياس (نتيجة زيادة إنتاج وإفراز الإنسولين) وحدث مرض البول السكري . كذلك زيادة إفراز هرمون الألدوستيرون aldosterone قد يؤدي إلى زيادة ضغط الدم hypertension بسبب زيادة مستوى Na^+ في الدم وبالتالي زيادة حجم الدم . والعديد من الأمراض المسببة لزيادة إفراز الهرمون تحدث نتيجة أورام neoplasms منتجة لكمية كبيرة من الهرمون .

٣. **عدم الإستجابة للهرمون Hormone Resistance** : قد تحدث الاختلالات الهرمونية نتيجة عديد من التغيرات التي لها علاقة بارتباط الهرمون مع الخلية الهدف . فمثلا قد يتغير تركيب الهرمون البينيدي نتيجة طفرة mutation في الجين الخاص بتكوين الهرمون . وقد يحدث فقد المستقبلات لهرمون التستسترون في الخلايا الهدف - وينتج عن ذلك (في الذكور) تشكّل الجسم في اتجاه الجسم الأنثوي .

الباب الثانى

آليات عمل الهرمونات

Mechanisms of Hormone Action

المستقبلات الخلوية وعمل الهرمون

الهرمون لا يؤثر على كل خلايا الجسم لكنه يؤثر على نمبيج أو أنسجة هدف target tissues خاصة به . وتوجد مكونات جزيئية فى الخلية تسمى المستقبلات Receptors التى تسبب التخصص فى ارتباط الهرمون مع الخلية .. أى توفر الطريقة التى تتفاعل بها الهرمونات مع الخلايا . والمستقبلات قد توجد كمكونات من غشاء الخلية أو فى السيتوبلازم أو النواة . وتحتوى كل خلية على مئات أو آلاف من المستقبلات تغطى سطح الخلية. ولا تحتوى الخلايا على مستقبلات لكل الهرمونات لكن تحتوى على عدد محدود من المستقبلات المختلفة . وبعض الهرمونات تنشط عديدا من الأنسجة مما يشير إلى أن كل هذه الأنسجة المختلفة تحتوى على مستقبلات لهذا الهرمون - فمثلا هرمون الإيثوسولين ينشط أخذ للجوكوز بواسطة خلايا الكبد والخلايا الدهنية وبعض خلايا العضلات . وقد ترتبط بعض العقاقير drugs مع مستقبلات الهرمونات حيث تعمل كمؤديات agonists أو مضادات antagonists .

والمستقبلات تميز الإختلافات فى تركيب الهرمونات وينتج عن ذلك تخصص المستقبل receptor specificity . فهرمونى النورإينفرين NE والإينفرين E متقاربة فى التركيب - لكن النورإينفرين يفضل الإرتباط مع أنواع معينة من المستقبلات الأدرينرجية (AR) adrenergic receptors ، فى حين أن الإينفرين يفضل الإرتباط مع أنواع أخرى من AR .

أولا: مستقبلات الهرمون فى غشاء الخلية (Plasma Membrane)

باستثناء الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية فإن الهرمونات الأخرى تنشط الخلايا بالإرتباط أولا مع مستقبلات خاصة على غشاء الخلية. هذا الإرتباط مع المستقبل ينتج عنه نقل الإشارة "transduction" إلى الجانب الآخر من غشاء الخلية (ناحية السيتوبلازم) حيث يوجد إنزيم الأدينيل سيكلز **adenylate cyclase**

(AC) أو الجوانيل سيكلاز (GC) **guanylate cyclase** التى تنشيط تكوين الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى **cyclic AMP** أو الجوانوزين أحادى الفوسفات الحلقى **cyclic GMP** على التوالى. وهذه المستقبلات فى الغشاء عبارة عن بروتين كبير يحتوى على كربوهيدرات (**glycoprotein**) ولها قابلية كبيرة للارتباط مع هرمون معين - مثل مستقبلات الإنسولين و **LH** و **FSH** و **TSH** . وتقع مستقبلات الهرمونات اللبينية على السطح الخارجى لغشاء الخلايا الهدف . فمثلا عند ربط **ACTH** مع حبيبات السيباروز **sepharose** (وهى حبيبات كربوهيدراتية كبيرة الحجم) بحيث لا يمكن دخول الهرمون إلى الخلية فإنه تستمر مقدرته على تنشيط تكوين هرمونات قشرة الأدرينال التى يتوسطها تكوين **cyclic AMP**.

١. تنظيم عدد المستقبلات: المستقبلات ليست مكونات ثابتة فى غشاء الخلية ، فعددها متغير باستمرار تبعاً لمرحلة تطور وتشكل الخلية. لذا فالخلية قد تصبح أكثر أو أقل إستجابة لهرمون معين تبعاً لمرحلتها من التطور والتشكل. والخلايا قد تفقد مقدرتها على الإستجابة لهرمون معين فى حين تتمكن من الإستجابة لهرمون آخر ربما بسبب فقد وكسب مستقبلات بالغشاء .

وتنظم الهرمونات عدد مستقبلاتها ذاتياً **homospecific** لو قد تنظم عدد مستقبلات الهرمونات الأخرى **heterospecific**. "والتنظيم الذاتى" للمستقبل كثيراً ما يكون "سلبياً **down-regulation**" (أى تنظيم إلى أسفل أو نقص العدد) - أى أن نقص الهرمون غالباً ما يصاحبه زيادة عدد مستقبلات الهرمون وبالتالي زيادة الحساسية للهرمون المفقود .. وبالعكس فإن تعرض الخلايا لمستويات عالية من الهرمون قد ينتج عنه نقص مستقبلات الهرمون فى الأنسجة الهدف. ومن أمثلة ذلك فإن بعض الأفراد البدنية **obese** يحتوى دمهم على تركيزات عالية من الإنسولين بالرغم من أن مستوى السكر فى الدم طبيعى .. أى أن خلايا هؤلاء الأفراد البدنية تحتوى على أعداد قليلة من مستقبلات الإنسولين (نتيجة زيادة تركيزه فى الدم). لكن عند إتقاص تناولهم للطعام الذى يسبب خفض مستوى الجلوكوز فى الدم (وبالتالى مستوى الإنسولين) فإن خلايا أجسامهم تتمكن من ربط كميات أكبر من الإنسولين نتيجة زيادة عدد المستقبلات .

لما "تنظيم مستقبلات الهرمونات الأخرى **heterospecific**" فيمثله ما يحدث على الخلايا المفرزة للثيروتروبين (**thyrotrophs**) فى النخامية الأمامية - حيث

يعمل TRH على هذه الخلايا لإفراز الثيروتروبين TSH ، والذي بالتالي ينشط إنتاج T_3 و T_4 بواسطة الغدة الدرقية . وتعمل هرمونات الدرقية عن طريق التنظيم الرجعي السالب negative feedback بانقاص حساسية الـ thyrotrophs بإحداث فقد مستقبلات TRH (down – regulation). وبالعكس فإن الجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids تزيد عدد مستقبلات TRH في هذه الخلايا في الغدة النخامية (up – regulation) .

وأهمية التغيرات في عدد المستقبلات أنها توفر آلية هامة لمنع زيادة تنشيط الخلايا (hyperstimulation) بواسطة الهرمونات في بعض الحالات المرضية. كذلك فإن التعديل في المستقبلات يوفر طريقة التي بواسطتها تعمل الهرمونات في سلسلة متعاقبة لتضخيم أو إنقاص الاستجابة لهرمونات أخرى - فمثلا هرمونى FSH و LH تتركز لتعمل على المبيض في سلسلة متعاقبة (أى FSH يتبعه LH) .. لذا فإن أثر LH يعتمد على تنشيط تكوين مستقبلات LH بواسطة FSH .

٢. أخذ الهرمون للداخل (Internalization) وعلاقته بفعل الهرمون:

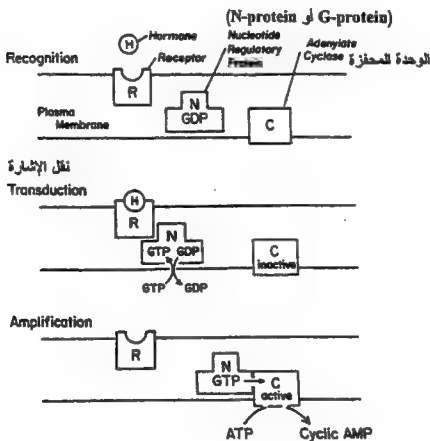
من المعروف أن الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية لها مستقبلات داخل الخلية - لكن وجد أيضا أن بعض الهرمونات الببتيدية قد تذهب إلى داخل الخلايا . ومن المعروف أن دخول الهرمون الببتيدى إلى الخلية هي أحد الطرق لإنهاء أثر الهرمون . ويعتقد البعض أن وجود مستقبلات داخل الخلية لبعض الهرمونات الببتيدية ربما كانت مرحلة بعد تخليقها داخل الخلية " وقبل نقلها" إلى أغشية الخلايا .

٣. نقل الإشارة من المستقبل: عند ارتباط الهرمون بالمستقبلات الموجودة

على الجانب الخارجى من غشاء الخلية ينتج تنشيط فوري لإنزيم أدينيل سيكلاز على الجانب الداخلى من غشاء الخلية . وعموما تتحرك المستقبلات بطريقة حرة في الغشاء (mobile receptor). وفي حالة عدم ارتباط الهرمون بالمستقبل فإن قابلية إنجذاب المستقبل لوحدة الإنزيم الأدينيل سيكلاز (AC) تكون محدودة، لكن عند الارتباط مع الهرمون تحدث تغييرات تركيبية فى المستقبل مما ينتج عنه نقل الإشارة خلال الغشاء لتنشيط إنتاج الرسول الثانى second messenger (شكل ٢-١) .

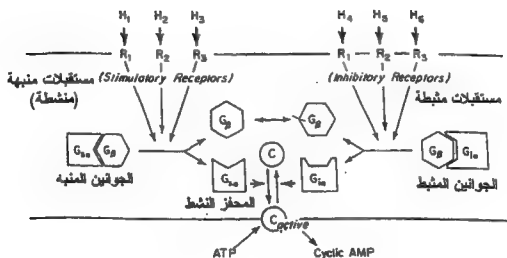
ويحتوى الغشاء على واحد أو أكثر من البروتينات المنظمة nucleotide regulatory proteins (N-protein) والتي تشترك في نقل الإشارة . واحد هذه

البروتينات المنظمة هو البروتين المنظم الرابط لـ GTP (G-protein) [guanine – nucleotide binding regulatory protein] . والبروتين المنظم G-protein له نشاط GTP ase (أى يحول GTP إلى GDP) فى حالة النشاط (شكل ١-٢ وشكل ٢-٢) . لذا فإن نقل الإشارة من المستقبل تتضمن تحرك وتفاعل هذا البروتين المنظم مع مستقبل الهرمون (المتحرك) ، هذه العملية لازمة لتنشيط الأدينيل سيكلاز. ويمكن تلخيص نقل الإشارة للهرمونات اليبتيديّة خلال الغشاء كالآتى (شكل ١-٢) : يرتباط الهرمون بالمستقبل ينشط إرتباط المستقبل مع البروتين المنظم - وهذا الإرتباط يسمح لـ GTP بالإرتباط مع الوحدة المنظمة .



شكل (١ - ٢) : دور البروتين المنظم الرابط لـ GTP (G-protein) أو N-protein (protein) فى نقل الإشارة من المستقبل .

وبعد ذلك فإن البروتين المنظم المنشط يفصل من المستقبل ويتفاعل مع الوحدة المحفزة catalytic unit (أى AC) .. وهذه الصورة النشطة من AC لها المقدرة على تحويل ATP داخل الخلية إلى cyclic AMP . وعملية تحلل GTP إلى GDP يسمح للوحدة المنظمة بالانفصال من الوحدة المحفزة (AC) وبذا يتحول AC إلى صورة غير نشطة .



شكل (٢ - ٢): أنواع البروتينات المنظمة .. الجوانين المنبه (Gs) والجوانين المثبط (Gi) التي تشارك في نقل الإشارة من المستقبل .

٤. البروتينات المنظمة (G-proteins) والتنظيم المزدوج لإفراز
أدينيل سيكلاز AC: تقوم مستقبلات الهرمون بالخلايا بالاتصال مع البروتين المنظم الرابط لـ GTP (G-proteins) .. الذى يوجد منه نوعان: جوانين منبه (Gs) وهو منشط لـ AC ، وجوانين مثبط (Gi) وهو مثبط لـ AC . ويتكون كل منهما من وحدتين أو أكثر صغيرتين (subunits) بروتينية (α , β) . الـ α-subunit من الجوانين المنبه (Gs α) والـ α-subunit من الجوانين المثبط (Gi α)

مختلفة عن بعضها ولذا توفر التخصص لآثارها العكسية على AC. أما الـ β -subunits في الجوانين المنبه أو الجوانين المثبط فهي ممثلة (G β) - وهي لازمة لإكمال تأثيرات الهرمونات المنبهة والمثبطة على نشاط AC (شكل ٢-٢).

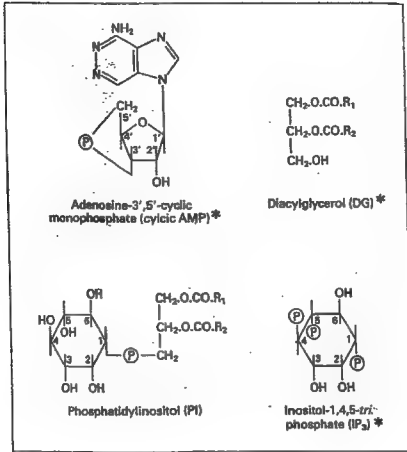
وعند ارتباط الهرمونات مع مستقبلاتها الخاصة تحدث تغيرات تركيبية أو تحرك للمستقبلات - ثم يرتبط المستقبل المنشط مع البروتين المنظم (المنبه Gs أو المثبط Gi) داخل الجزء الدهني من غشاء الخلية. ويلى ذلك انفصال المكون β من البروتين المنظم مما يسمح للمكون α بالارتباط مع GTP - ثم يقوم هذا المعقد بالإحداد مع وتنشيط (أو تثبيط) AC الحساس هرمونيا .

٥. دور النيوكليوتيدات الحلقية (Cyclic Nucleotides) في عمل

الهرمون: يرتبط الهرمون مع المستقبل على الغشاء غالبا ما ينتج عنه تنشيط واحد أو أكثر من الإنزيمات المسببة لتكوين نيوكليوتيد حلقى . وهذا الأنزيم أو الأنزيمات تقع على السطح الداخلي لغشاء الخلية - ومن أمثلتها إنزيم الأدينيل سيكلاز $\text{adenylate cyclase (AC)}$ الذي يحول الأدينوزين ثلاثى الفوسفات $\text{adenosine triphosphate (ATP)}$ إلى الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى cyclic AMP (شكل ٢-٣) .. وكذلك إنزيم الجوانيل سيكلاز $\text{guanylate cyclase (GC)}$ الذي يحول GTP إلى cyclic GMP .

وتهدم هذه المركبات بواسطة إنزيمات الفوسفوداى إستريز $\text{phosphodiesterases (PDE)}$ الموجودة فى الميتوبلازم والتي تحول cyclic AMP أو cyclic GMP إلى AMP أو GMP 5' الغير نشطة. وقد وجد أن مركبات الميثيل زانثين methylxanthines تزيد تركيز cyclic AMP (و cyclic GMP) داخل الخلية عن طريق تثبيط إنزيم PDE .

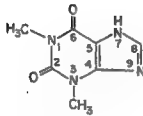
ومن أمثلة هذه المركبات الكافيين caffeine الناتج من القهوة والثيوفيلين theophylline الناتج من الشاي (شكل ٢-٤) .. ومركبات أخرى توجد فى الكاكاو . مركب الثيوفيلين هو أكثرها نشاطا لكنه يوجد فى الشاي بتركيز منخفض عن تركيز الكافيين فى القهوة. وهناك مركبات (مثل الإמידازول imidazole والنيكوتين nicotine) تحدث العكس أى تزيد نشاط إنزيم الفوسفوداى إستريز وتسبب نقص تركيز cyclic AMP .



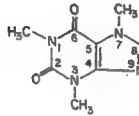
شكل (٢-٣): بعض مركبات الأيض الوسيطة (metabolic intermediates) التي تشترك في آلية عمل الهرمون.

ويرتبط النيوكليوتيد للحقلى الناتج داخل الخلية مع بروتين كيناز protein kinase خاص به .. وهذا الإنزيم يتكون من وحدة منظمة regulatory subunit ووحدة محفزة catalytic subunit . وعندما ترتبط cyclic AMP مع الوحدة المنظمة تتحرر الوحدة المحفزة وتنشط للقيام بوظيفتها كإنزيم منشط (kinase) لعملية فسفرة مكونات الخلية البروتينية .. وإنتاج إستجابة خلوية أكبر .

والنيوكليوتيدات الحلقية الناتجة من أثر الهرمون يحدث لها هدم سريع بواسطة إنزيمات الفوسفوداي إستريز PDE حيث تفصل الروابط الحلقية بداخلها لتكوين مركبات غير نشطة . كذلك فإن البروتينات التي حدث لها فسفرة بواسطة البروتين كيناز protein kinase قد يزال منها مجموعة للفوسفات (dephosphorylated) بواسطة إنزيمات فوسفاتيز phosphatases داخل الخلية وينتج عن ذلك عودة نشاط الخلية إلى المستوى الاساسى basal level .



Theophylline
الشوفيلين



Caffeine
الكافين

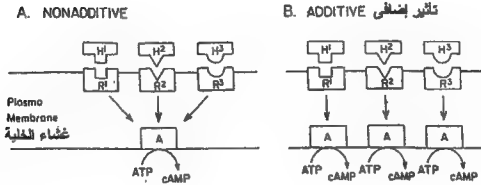
شكل (٢ - ٤) : بعض المركبات المثبطة لإنزيم الفوسفوداي إستريز.

وفى كثير من الأحيان فإن النيوكليوتيدات الحلقية (cyclic AMP و cyclic GMP) قد تتوسط آثارا "مضادة" داخل الخلية . وتوجد cyclic GMP فى عديد من الأنسجة لكن تركيزها فى الخلايا حوالى ١/١٠ تركيز cyclic AMP . وعند عمل الإنفرين على الكبد ينشط أولا إنتاج cyclic GMP - وبعد ذلك بفترة قصيرة يبدأ تركيز cyclic AMP فى الزيادة فى خلايا الكبد .. ويتبع ذلك نقص فى cyclic GMP عند وصول cyclic AMP إلى أعلى تركيز .

علاقة المستقبيلات مع إنزيم الأدينيل سيكلز Adenylate Cyclase -

يقوم هرمونى الإنفرين epinephrine والجلوكاجون glucagon بتنشيط تحلل الجليكوجين وإفراز الجلوكوز بواسطة خلايا الكبد . وحيث أن هذين الهرمونين غير

متشابهة في التركيب الكيميائي فمن المستبعد أن يتم تأثيرها خلال نفس المستقبل ، بالرغم من أنهما يزيدا نشاط الأدينيل سيكلاز AC في الكبد . وقد اتضح ذلك باستعمال مركبات مضادة خاصة بمستقبل معين . فمثلا البروبرانولول propranolol (وهو عامل يعوق المستقبلات الأدرينية - β ، β -AR) يعارض أثر الإنفرونين على تحلل الجليكوجين في الكبد لكن لا يمنع لثر الجلوكاجون في تحلل الجليكوجين . وتشير النتائج العديدة بأن الهرمونات التي لها نفس للتأثير " لا تنشط cyclases مستقلة" - حيث أن أقصى إنتاج لـ cyclic AMP الناتجة بواسطة هرمون معين لا يزيد مقدارها بإضافة هرمون آخر ، في حين أنه من المتوقع حدوث لثر إضافي additive لكل هرمون عند إتصال إنزيمات سيكلاز مستقلة بكل مستقبل (شكل ٢-٥)



شكل (٢ - ٥): نقل الإشارة من المستقبلات المختلفة لتنشيط إنزيم أدينيل سيكلاز واحد.

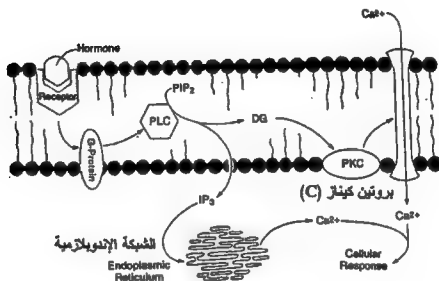
٦. تعدد الرسل الكيميائية في أغشية الخلايا ودور الكالسيوم كرسول ثانى : تنظيم الخلايا قد يتضمن اشتراك رسل كيميائية أخرى بجانب النيوكليوتيدات الحلقية . ومن المحتمل إعتبار أيون الكالسيوم (Ca^{++}) كرسول ثانى - فالكالسيوم له تأثيرات فعالة على العديد من الوظائف الفسيولوجية ولتي تشمل إنقسام الخلايا وتجلط الدم وانبعاث الخلايا . وفى العديد من الأجهزة الهرمونية فإن الكالسيوم ضرورى

الإفراز الهرمون ويلعب دوراً هاماً في التنظيم الهرموني للخطوات الميتابوليزمية . وفي الخلايا العضلية يبدأ عمل أيون الكالسيوم بالإرتباط مع بروتين في العضلة المسمى التروبونين troponin . أما في الخلايا الأخرى فإنه يرتبط مع مستقبلات أخرى أهمها الكالموديولين calmodulin -- وهو أكثر البروتينات الرابطة للكالسيوم إنتشاراً ويوجد في جميع الخلايا المحتوية على لنوية في أنواع عديدة من الحيوانات . وتأثير الكالسيوم يعزى إلى إرتباطه أولاً مع الكالموديولين وتنشيطه ليرتبط بعد ذلك مع إنزيمات أو غيرها من البروتينات الفعالة .

(1) **Phosphoinositides** - عبارة عن فوسفوليبيدات موجودة في أغشية الخلايا. وتعمل كصورة مخزنة لجزيئات الرسل الكيميائية التي تنقل الإشارات خلال غشاء الخلية وتسبب الإستجابة للعوامل من خارج الخلية. وعند الإستجابة للعوامل المؤدية (agonists) تتحلل الـ phosphoinositides لتتحرر جزيئات الرسل الكيميائية .. ويعرف منها ثلاثة أنواع مختلفة على الأقل وهي : حامض الأركيدونيك acid arachidonic وهو مادة أولية لأنواع معينة من eicosanoids ومنها البروستاجلاندينات ؛ IP_3 (inositol-1,4,5- triphosphate) ؛ diacylglycerol (DG) (شكل ٢-٣) .

(ب) دور البروتين كيناز **Protein Kinase C (PKC)** في نقل الإشارة- البروتين كيناز PKC هو إنزيم متعدد الوظائف موجود في غشاء الخلية في عديد من الأنسجة وله صلة بنقل الإشارة signal ، وينشط هذا الإنزيم بواسطة أيونات الكالسيوم ويعتمد على الفوسفوليبيدات . ويمكن تلخيص تأثير الهرمون عن طريق inositol phosphate كالآتي (شكل ٢-٦) : (١) ينشط المستقبل الموجود في الغشاء عند إرتباطه بالهرمون - وتنشيط المستقبل يصاحبه تنشيط إنزيم (PLC) phospholipase C عن طريق G-protein ؛ (٢) تنشيط PLC يؤدي إلى تحلل PIP_2 (phosphoinositol - 4, 5 - bisphosphate) وتكوين مركبين رئيسيين هما DG و IP_3 ؛ (٣) IP_3 يذهب إلى السيتوبلازم حيث يحرك الكالسيوم من أماكن تخزينه في الشبكة الإندوبلازمية (ER) .. وربما ينشط أيضاً نقل الكالسيوم (عن طريق ممرات الكالسيوم Ca^{++} - channels في الغشاء) إلى داخل الخلية ؛ (٤) وخلال المرحلة الأولى لتنشيط الخلية توجد إشارتان (وهما زيادة DG في غشاء الخلية وزيادة تركيز الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية) وهاتين الإشارتين تملآن

متأزرتين لتسبب نقل إنزيم PKC إلى غشاء الخلية ؛ (٥) إرتباط إنزيم البروتين كيناز (PKC) مع الغشاء يؤدي إلى تحويله إلى صورة حساسة للكالسيوم .. أى أن نشاط هذا الإنزيم ينظم بواسطة تركيز الكالسيوم في غشاء الخلية .



شكل (٢ - ٦) : دور فوسفات الأنيسيتول والبروتين كيناز (C) في نقل الإشارة من المستقبل.

كما سبق فإن معظم الأنسجة يظهر أنها تحتوى على مجموعتين رئيسيتين من المستقبلات التي تنظم وظائف الخلية وتكاثرها . أحد هذه المجموعات من المستقبلات تنشط إنتاج cyclic AMP - فى حين أن المجموعة الأخرى تنشط (فى سلسلة واحدة من الخطوات) تحولات فى inositol phospholipids وانتقال الكالسيوم (وأحيانا إنتاج cyclic GMP) .

ثانيا: مستقبلات الهرمون داخل السيتوبلازم Cytosolic Hormone Receptors

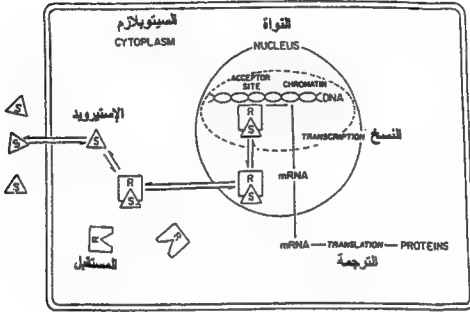
يعكس العديد من الهرمونات الستيرويدية، فإن الهرمونات الإسترويدية وهرمونات الدرقية تبدأ فعلها بالإتحاد مع مستقبلات داخل الخلية .

١. مستقبلات الهرمونات الإسترويدية : الهرمونات الإسترويدية صغيرة الحجم وقابلة للذوبان فى الدهون لذا فلها القدرة على الإنتشار بطريقة حرة خلال غشاء الخلية . وتشير معظم الدلائل إلى أن الهرمونات الإسترويدية ترتبط مع مستقبلات داخل النواة (فى السائل النووى nucleoplasm) ثم يتم نقلها إلى الكروماتين وإرتباط معقد المستقبل والإسترويد (complex receptor-steroid) مع الكروماتين ينتج عنه " إزالة تثبيط derepression" سلسلة خاصة من DNA وزيادة تخليق (m-RNA) messenger RNA أى النسخ transcription (شكل ٢-٧) . بعد ذلك يتم الترجمة translation إلى البروتين الخاص بهذه الخلية .. وتتم هذه العملية فى السيتوبلازم. فمثلا يقوم الإستراديول estradiol بإحداث تخليق الأكتين actin والميوسين myosin (وهي بروتينات لازمة لعملية الإنقباض) فى خلايا عضلات الرحم .

وتخليق m-RNA (أو RNA الرسول) وما يتلوه من تخليق البروتينات بواسطة الهرمونات الإسترويدية يتطلب عدة ساعات أو عدة أيام لإستكمالها (لتنشيط عمليات بطيئة المفعول مثل النمو) - وذلك عكس أثر الهرمونات الأخرى العديدة التى تعمل عن طريق غشاء الخلية حيث يحدث إنتاج فوري لوحد أو أكثر من الرسل الثانوية الذى يتبعه فسفرة سريعة للإنتزيمات ثم إستجابة سريعة للخلية .

٢. مستقبلات هرمونات الدرقية: هرمونات الدرقية كذلك تدخل إلى سيتوبلازم الخلايا ابده فعلها عن طريق الإرتبط مع مستقبلات بروتينية التى توجد فى صورة حرة فى السيتوبلازم وكذلك فى صورة جزء من كروماتين للنواة. وكما فى حالة الهرمونات الإسترويدية تعمل هرمونات الدرقية على الجينات لتنشيط تخليق m-RNA وما يتبعه من تخليق البروتين (تأثيرات بطيئة) . ويخالف الهرمونات الإسترويدية فإن أثر هرمونات الدرقية يشمل للتأثير على تركيب خلوية أخرى مثل

غشاء الخلية والميتوكوندريا (تأثيرات سريعة) وذلك لإظهار التأثيرات الفسيولوجية المتكاملة لهرمون الدرقية .



شكل (٢ - ٧) : آلية عمل الهرمونات الإستيرويدية.

التأثيرات الممجيبة (PA) Permissive Actions للهرمونات: التأثير

الممجيبة يعنى أنه يلزم وجود هرمون معين حتى تتمكن هرمونات أخرى من القيام بعملها على الوجه الأكمل . والتأثيرات الممجيبة للهرمونات محصورة أساساً في آثار "الهرمونات الإستيرويدية أو هرمونات الدرقية" - حيث تقوم بتنشيط أثر بعضها الآخر أو بتنشيط أثر هرمونات أخرى تعمل عن طريق مستقبلات في غشاء الخلية. وبعض الأكياف المسئولة عن الآثار الممجيبة (PA) لهذه الهرمونات هي أنها قد تعمل عن طريق تنشيط تخليق m-RNA خاصة لتسبب زيادة عدد المستقبلات في الأغشية - والتي قد تؤدي إلى زيادة إنتاج النيوكليوتيدات الحلقية وبالتالي إلى زيادة الإستجابة

الخلوية للهرمونات التي تعمل عن طريق أغشية الخلية. كما أنها قد تؤثر (عن طريق تخليق m-RNA) على تخليق بروتينات خاصة لها علاقة باستجابة الخلية للهرمون معين .

مصطلح التأثير Synergism يستعمل عادة لوصف الإستجابة الفسيولوجية في نسيج لهرمونين يعملان سوياً، بحيث أن هذه الإستجابة تزيد بدرجة كبيرة عن مجموع الإستجابة لكلا الهرمونين إذا عملا منفردين. فمثلاً هرمون FSH بمفرده لا يوجد له آثار محسوسة على نشاط الإنزيمات في الأنسجة البينية للخصية، وكذلك فإن LH بمفرده ينشط هذه الإنزيمات بدرجة قليلة . لكن في وجود FSH فإن آثار LH تزداد بدرجة كبيرة . وسبب ذلك أن FSH يسبب زيادة مستقبلات LH في هذه الأنسجة .

إنهاء فعل الهرمون : الهرمونات التي تعمل على غشاء الخلية تهدم في الدم بواسطة إنزيمات السيرم. ونقص مستوى الهرمون في الدم ينتج عنه نقص نشاط إنزيمات أدينيل سيكلاز أو جوانيل سيكلاز في الغشاء - وعند غياب إنتاج النيوكليوتيدات الحلقية فإن الكميات الباقية منها تهدم بسرعة بواسطة إنزيم الفوسفو داي إستريز في الميتوبلازم ويعود نشاط الخلية إلى المستوى الأساسي basal level . أما الهرمونات الإستيرويدية وهرمونات الدرقية (وبعض الهرمونات الببتيدية) فيستمر أثرها لفترة أطول .. حيث أن فعل هذه الهرمونات يتضمن تخليق DNA و RNA وبروتين . وفي حالة عدم استمرار التنشيط بواسطة الهرمون فإن RNA والبروتينات المخلقة حديثاً تهدم بواسطة فعل إنزيمات الميتوبلازم .

وعملية هدم الهرمونات التي تعمل على الغشاء تتم كالآتي : بعد الخطوة الأولى من ارتباط الهرمون مع المستقبل بغشاء الخلية ؛ يتحرك mobilize معقد (الهرمون - المستقبل) ؛ حيث يتجمع cluster في أماكن خاصة على غشاء الخلية ؛ وتجمع معقد (الهرمون - المستقبل) بنشط تكوين حويصلات vesiculation (من غشاء الخلية - الهرمون - المستقبل) ؛ ويتبع ذلك ذهاب الحويصلات إلى داخل الخلايا internalization عن طريق الدخول الخلوي endocytosis . ومحتويات الحويصلات قد يحدث لها هدم بواسطة إنزيمات الليسوزومات أو غيرها من الإنزيمات؛ أو أن عملية تحوصل الغشاء قد توفر آلية لنقل الهرمون إلى أهداف داخل الخلية .

إختلال النظام الهرموني وعلاقته بالخلل فى عمل الهرمون

كما سبق فإن نقص الهرمون غالبا ما يصاحبه زيادة الحساسية للهرمون المفقود وهذا يصاحبه زيادة عدد مستقبلات الهرمون . وبالعكس فإن تعرض الخلايا لمستويات عالية من الهرمون قد ينتج عنه نقص مستقبلات الهرمون فى الأنسجة الهدف. وتوجد حالات عديدة تشير إلى أن التعديلات فى المستقبل receptor modulation بواسطة تركيزات الهرمون فى الدم تلعب دورا هاما فى التأقلم الفسيولوجى .

وتوجد عدة أمثلة للتعديلات فى المستقبل (الـ heterospecific) ولأنى قد تؤدي إلى استجابات فسيولوجية غير مرغوبة . فمثلا التيروكسين يزيد عدد المستقبلات الأدرينرجية بيتا (β -AR) فى العضلات القلبية وأنسجة الأوعية الدموية .. وهذا يفسر زيادة النشاط العصبى السمبثوى كأحد أعراض زيادة نشاط الدرقية .

عدد كبير من أعراض اختلال الغدد الصماء فى الإنسان تعزى إلى إختلال فى ارتباط الهرمون بالمستقبل : فقد يحدث إختلال فى تركيب الهرمون ؛ وقد يقلص (أو يزيد) عدد مستقبلات الهرمون أو قد يثبط مستقبل الهرمون ؛ وقد يحدث إختلال فى انتقال الإشارة من المستقبل .. فمثلا الكوليرا مرض يتميز بإفراز كمية هائلة من الماء والأملاح بواسطة الخلايا الطلائية للأمعاء وغالبا ما يؤدي إلى الوفاة من الجفاف إذا لم يعالج بإعطاء كميات كبيرة من محلول ملحي فسيولوجى . ويفسر ميكروب الكوليرا أحد السموم toxin وهو أنتيجين antigen يرتبط ارتباط غير عكس irreversibly مع البروتين المنظم (G-protein) .. وهذا يؤدي إلى إنتاج مستمر من cyclic AMP وإفرازات هائلة من الماء والأملاح.

الهرمونات المعلقة إشعاعيا (H^*) radiolabeled تستعمل لتحديد "عدد مستقبلات" الهرمونات فى الخلايا فى الحالات المرضية الهرمونية . ومن أمثلة ذلك : مرض البول السكرى الذى يحدث بعد من النضج (maturity) يصاحبه نقص عدد مستقبلات الإنسولين فى الخلايا ؛ هرمون النمو المعلم (STH^*) يرتبط مع النسيج الهدف (الكبد) ، لكن الكبد قد لا تستجيب بإنتاج عوامل النمو growth factors .. فمرض Laron dwarfism ليس سببه خلل فى تركيب هرمون النمو لكن الخل هو فى عدم استجابة الكبد للهرمون ؛ الإستراديول المعلم (E_2^*) يستعمل فى تحديد وجود وعدد مستقبلات الإستراديول فى أورام الغدة الثديية .

الباب الثالث

تحت المهاد

The Hypothalamus

يساهم الجهاز العصبي مع جهاز الغدد الصماء فى السيطرة على العمليات الفسيولوجية بجسم الكائن الحى ويتم ذلك فى تناسق وتكامل دقيق. ولعل أوضح مثال لذلك هو العلاقة بين الهيبوثالامس والغدة النخامية .. فهما مرتبطان معا تشريحيًا ووظيفيًا وتقوم الهيبوثالامس من خلال الغدة النخامية بتنظيم نشاط العديد من الغدد الصماء الأخرى . بجانب ذلك فإن الهيبوثالامس مركز لعدد كبير من العمليات الهامة بالجسم .. فهى مركز لتنظيم الجوع والعطش والشهية والسلوك الجنسي والإيقاع البيولوجي biological rhythm وحرارة الجسم .

الإتصال العصبي الدموي

إزالة الغدة النخامية يؤدي إلى ضمور قشرة الغدة الجاركلوية والدرقية والغدد الجنسية . إزالة الغدة النخامية من حيوان ثم غرسها فى مكان بعيد ectopic site عن مكانها (فى العين أو تحت كبسولة الكلية) يؤدي إلى ضمور الأعضاء الهدف، لكن إعادة غرس النخامية تحت الهيبوثالامس يتبعه إعادة نشاط النخامية. قطع عنق النخامية pituitary stalk أو وضع حاجز بين الهيبوثالامس والنخامية يؤدي إلى ضمور النخامية والأعضاء الهدف .. لكن إعادة الصلة الدموية بين النخامية والهيبوثالامس يعيد نشاط النخامية والأنسجة الهدف. من هذه الملاحظات استنتج هاريس Harris عام ١٩٥٥ أن الأوعية البابية النخامية hypophyseal portal vessels لها دور خاص فى تنشيط النخامية الأمامية . وقد اقترح هاريس وجود عوامل فى الدم مفرزة من الهيبوثالامس والتي تنتقل عن طريق الأوعية الدموية البابية إلى النخامية لتنظيم إفراز هرموناتها . وقد أكد ذلك التجارب التالية: إعطاء مستخلص الهيبوثالامس ينشط أو يثبط إفرازات للنخامية عند إجراء الدراسة على الفئران (in vivo) أو معمليا (in vitro) ؛ إحداث إتلاف lesion فى مناطق خاصة من الهيبوثالامس (كهرقيا) أدت إلى خلل فى إفراز هرمونات النخامية ؛ التنشيط

الكهربائي لنفس هذه المناطق في الهيبوثالامس يؤدي إلى إفراز هرمون معين من النخامية .

وعند غرس النخامية المعزولة من قتران غير ناضجة جنسيا تحت عنق نخامية إناث قتران ناضجة جنسيا ينتج عنه عودة الدورة الجنسية estrous cycle المنتظمة - رغم أن الحيوان المعطى للنخامية donor غير ناضج جنسيا . ولدى ذلك إلى استنتاج أن مقدرة النخامية على بدء تنشيط الغدد الجنسية يعتمد على تأثير الهيبوثالامس" وليس على نضج النخامية أو أنسجة المبيض . كذلك وجد أن النخامية المعزولة من ذكر غير ناضج جنسيا قد تعيد نشاط محور النخامية والغدد الجنسية (pituitary - gonadal axis) عند غرسها في الأنثى .

المستخلصات الأولية crude extracts من الهيبوثالامس وفرت آلة مبدئية على أن الهيبوثالامس تحتوي على عوامل منشطة أو مثبطة لإفراز هرمونات النخامية . وقد تم تنقية هذه المستخلصات جزئيا للحصول على أجزاء منها تثبط إفراز هرمون النمو والبرولاكتين و α -MSH .. وأجزاء أخرى تنشط إفراز ACTH و TSH أو الجوانثوروبيات . ويزيادة تنقية هذه المستخلصات وفرت معلومات عن التركيب المحدد لما يسمى بالعوامل المنبهة للنخامية Hypophysiotropic Factors الموجودة في هذه المستخلصات .

العلاقة بين التركيب والوظيفة في الهيبوثالامس

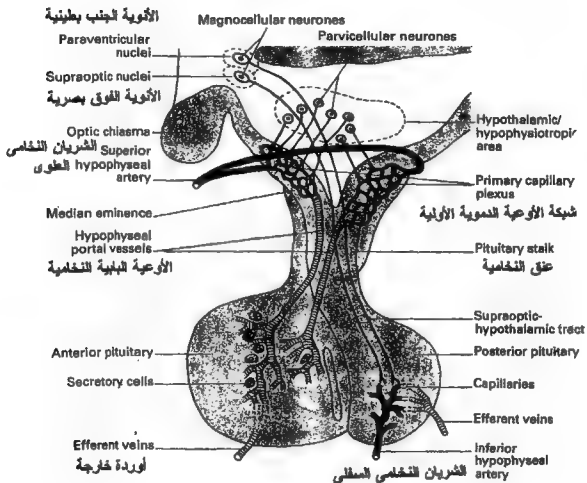
الهيبوثالامس هي الجزء السفلي من المخ المتوسط (المنشعر) diencephalon وتقع تحت الـ thalamus (المهاد) . وتتصل الهيبوثالامس بالنخامية بواسطة عنق stalk الذي يحمل المحاور العصبية والأوعية الدموية إلى أجزاء النخامية (شكل ٣-١) . الشريان النخامي العلوي superior hypophyseal artery هو المورد الدموي الذي يمد الهيبوثالامس والبروز الوسطي median eminence (ME) وعنق النخامية والنخامية الأمامية - أما الشريان النخامي السفلي inferior hypophyseal artery فيمد النخامية الخلفية بدون المرور على الهيبوثالامس . وتقوم فروع من الشريان النخامي العلوي بتكوين شبكة من الأوعية الدموية الأولية primary capillary plexus في الطبقة الخارجية من البروز الوسطي (ME) وفي الجزء العلوي من عنق النخامية . ومن هذه الشبكة الأولية تبدأ أوعية النخامية البابية

hypophyseal portal vessels التي تمر في عنق النخامية ومنها إلى النخامية الأمامية حيث تكون شبكة ثاقوية **secondary plexus** من الأوعية الدموية. ويوجد نوعين من هذه الأوعية البابية : طويلة وقصيرة. مقدار ٨٠ - ٩٠% من الدم المغذي للنخامية الأمامية يصل عن طريق الأوعية البابية الطويلة والباقي عن طريق الأوعية البابية القصيرة. والأوردة الخارجة **efferent veins** من فصى النخامية تحمل الدم إلى الدورة الدموية العامة .

وتوجد في السهيوثالامس تجمعات من خلايا عصبية كبيرة نسبيا (**magnocellular neurons**) تسمى أنوية الهيبوثالامس - ومنها الأنوية الجنب بطنية (**paraventricular nuclei (PVN)** والأنوية الفسوق بصرية **supraoptic nuclei (SON)**) (شكل ١-٣) . وتتكون هذه الأنوية من أجسام خلايا عصبية التي تمتد محاورها خلال البروز الوسطى **ME** ومنه إلى النخامية الخلفية - وتسمى هذه المحاور **hypophyseal tract** - **hypothalamo** وتتتهي قريبا من أو على الأوعية الدموية في النخامية الخلفية . وتوجد كذلك مجموعة من الخلايا العصبية الصغيرة **parvicellular neurons** وهي خلايا عصبية مفرزة **neurosecretory neurons** حيث تفرز الهرمونات العصبية (أو عوامل الهيبوثالامس المنبهة للنخامية **Hypophysiotropic Factors**) التي تنظم نشاط النخامية الأمامية . وتختلف هذه الخلايا عن الخلايا في الأنوية فوق بصرية والأنوية الجنب بطينية المفرزة لهرموني الفازوبرسين والأكسيتوسين على التوالي . ومحاور هذه الخلايا العصبية الصغيرة أقصر كثيرا حيث تبدأ من **hypophysiotropic area** (**HTA**) أي من منطقة الهيبوثالامس المفرزة للهرمونات المنبهة للنخامية وتنتهي في شبكة الأوعية الدموية الأولية في البروز الوسطى (**ME**).

وأثبتت الطرق للكيميائية الخلوية المناعية (**immunocytochemical**) وجود عوامل منبهة للنخامية داخل هذه الخلايا العصبية الصغيرة .. وأوضحت دراسات الميكروسكوب الإلكتروني أن هذه الخلايا تفرز رسلها الكيميائية في الجهاز البابى النخامى. ولذا يمكن إعتبار البروز الوسطى **ME** هو النقطة الأخيرة في إنقضاء الجهاز العصبى المركزى مع الجهاز الهرمونى (جهاز الغدد الصماء) .. حيث يوفر الجهاز البابى النخامى اتصال نموى محدد بين الخلايا العصبية المفرزة فى السهيوثالامس والغدة للنخامية الأمامية. وأهم إثبات أن الهيبوثالامس تفرز هذه الهرمونات فى الجهاز البابى النخامى لتنظيم وظائف النخامية هو وجود هذه الهرمونات فى الأوعية الدموية

البابية بتركيزات أعلى عنها في الدورة الدموية الجهازية .. بجانب أن تركيزات هذه الهرمونات في الدورة البابية تزداد بعد تنبيه مناطق معينة في الهيبوثالامس .



شكل (٣-١) : تركيب الهيبوثالامس وإصلااتها العصبية والدموية مع الغدة النخامية.

الهرمونات المنبهة للنخامية

The Hypophysiotropic Hormones

توجد عدة عوامل منشطة ومنبهة مصدرها الهيبوثالامس تشترك في تنظيم إفراز هرمونات النخامية. وفي حالة هرمونات النخامية (مثل TSH و ACTH والجوناوتوتروپينات) التي لها أنسجة هدف منتجة للهرمون فإن إفراز هذه الهرمونات المنبهة tropic hormones "تنشط" بواسطة هرمونات الهيبوثالامس وتنبط عن طريق التغذية الرجعية السالبة بواسطة هرمونات الغدد المسطحية وهي الدرقية وقشرة الأدرينال والغدد الجنسية على التوالي. أما هرمونات النخامية (مثل هرمون النمو والبرولاكتين و MSH - α) التي تؤثر على أنسجة ليست منتجة للهرمون فإن إفراز هذه الهرمونات من النخامية ينظم أساسا بواسطة هرمونات "منبطة" من الهيبوثالامس.

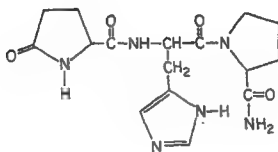
وتوجد أدلة قوية على وجود هرمون محرر للثيروتروپين-thyrotropin-releasing hormone (TRH) ؛ هرمون محرر للكورتوتروپين-corticotropin-releasing hormone (CRH) ؛ هرمون محرر للجوناوتوتروپين-gonadotropin-releasing hormone (GnRH) . كذلك يوجد هرمون مثبط لهرمون النمو somatotropin release-inhibiting hormone (SRH) ؛ هرمون مثبط للبرولاكتين prolactin release-inhibiting factor (PIF) ؛ هرمون مثبط للميلاتوتروپين MSH release-inhibiting factor (MIF) . ويوجد هرمون منشط لإفراز هرمون للنمو somatocrinin - لكن لا توجد معلومات كافية عن وجود عوامل منشطة لإفراز هرموني البرولاكتين أو α -MSH .

١. الهرمون المنبه لإفراز الثيروتروپين ... Thyrotropin-

Releasing Hormone (TRH) : هو أول هرمون محرر عسرف تركيبه حيث تم عام ١٩٦٩ بواسطة جيلمان وشالي Guillemain و Schally وحصل على جائزة نوبل للورهم في معرفة تركيب TRH و somatostatin (SS) و GnRH . واستعمل كل منهما ٢٥,٠٠٠ هيبوثالامس من الخنزير أو الأغنام حيث حصل في كل حالة على حوالي ١ ملليجرام TRH . وهذه المستحضرات للنقية قوية للفعالية في تنشيط تحرير TSH من النخامية (in vivo) و (in vitro) . وهرمون TRH عبارة عن ببتيد صغير يتكون من ٣ أحماض أمينية [Pyro-glutamyl-histidyl-] Iproline-amide (شكل ٣-٢) . وتركيبه متطابق في عدد من الثدييات التي درست

ومنها الإنسان . ويخلق TRH في صورة (Pro-TRH) كبير الحجم الذى يحتوى على عدة جزيئات من TRH موزعة خلال الجزيء .

الخلايا المنتجة لـ TRH موجودة في المخ وأكثر تركيز موجود في الجزء الأوسط من الطبقة الخارجية للبروز الوسطى (ME) .. وتوجد كذلك بتركيزات عالية في عنق النخامية . والتنبه للكهربائي لهذا الجزء من الهيبوثالامس في الفأر يرفع مستوى TRH في البلازما ، أى يحرر TRH المتكون مسبقا في هذا الجزء من الهيبوثالامس .

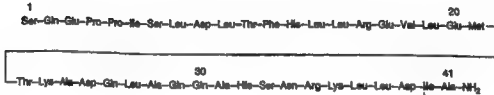


شكل (٢-٣) : التركيب الكيميائي لجزيء الهرمون المنبه لإفراز TSH (TRH).

وينشط TRH كذلك تحرر هرمون البرولاكتين في الإنسان وفي عدد من الثدييات .. لكنه لا يعتبر المنظم الفسيولوجي لإفراز هرمون البرولاكتين. كذلك ينشط تحرر هرمون النمو في البقر والفأر تحت ظروف خاصة .. وفي الإنسان في مرض تضخم الأطراف acromegaly . ويهبط TRH بسرعة (نصف العمر البيولوجي $T_{1/2}$ دقائق قليلة) بواسطة البلازما في الفئران البالغة وليس بواسطة البلازما في الفئران صغيرة السن (عمر ٤-١٦ يوم) مما يدل على تكوين إنزيم الببتيداز peptidase نشط في بلازما الفأر لهدم TRH مع التقدم في العمر . ومقدرة TRH على تحرير TSH توجد فقط في الحيوانات ذوات الدم الحار homeotherms . ورغم

ذلك تحتوى هيبوثالامس البرماتيات والأسماك على كميات كبيرة من TRH . كذلك يوجد TRH فى دم الضفدعة ، ويوجد فى جلد الضفدعة بتركيزات تساوى ضعف تركيزاته فى الهيبوثالامس .

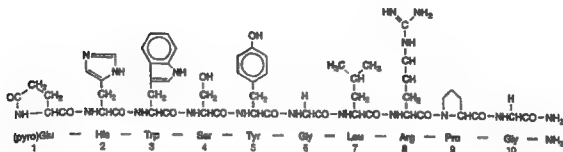
٢. الهرمون المنبه لإفراز الهرمون المنشط لقشرة الأدرينال ..
(CRH) Corticotropin-Releasing Hormone: كان أول الهرمونات المنبهة للنخامية التى درست دراسة مكثفة . وعزل من هيبوثالامس الأغنام ببنيده عالية للفعالية فى تنشيط إفراز ACTH من نخامية الفأر . وقد تم تخليق هذا الببتيد الذى يتكون من ٤١ حمض أميني (شكل ٣-٣) . ووجد CRH فى الدم البابى للنخلى فى الفئران مما يشير إلى أن CRH المفرز يلعب دورا فسيولوجيا فى تنظيم إفراز ACTH من النخامية. هرمون الغازوريسين أيضا ينشط إفراز ACTH لكنه لا يعتبر المنظم الفسيولوجى لهذا الهرمون .



شكل(٣-٣): التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنبه لإفراز ACTH (CRH).

٣. الهرمون المنبه لإفراز الجونادوتروبينوت ..
(GnRH) Releasing Hormone: الهيبوثالامس تنشيط إفراز الجونادوتروبينوت من النخامية . وقد وجد GnRH فى الألياف العصبية ونهايات الأعصاب بالقرب من الأوعية البابية فى البروز الوسطى (ME) للهيبوثالامس. وقد عرف تركيب GnRH بعد إستخلاص ٢٥٠,٠٠٠ هيبوثالامس من الخنزير، وتم تخليقه ويتكون من ١٠ أحماض أمينية فى الثدييات. وهو متشابه فى الثدييات المختلفة (شكل

٣-٤) . GnRH . المخلق له نشاط بيولوجي في الثدييات والطيور والبرمائيات، ويوجد GnRH في الدم البابي النخامي بتركيزات أعلى عنها في الدم الجهازي .. ويرتفع مستواه في الدم البابي بعد الخصى وبعد التنبه الكهربائي للهيپوثالامس. وحقق لجسام مضادة لـ GnRH في القفران يتبعها ضمور الخصية في الذكور ومنع التبويض في الإناث .. وينخفض مستوى LH و FSH .



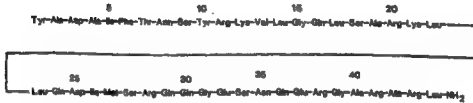
شكل (٣-٤): التركيب الكيميائي لجزء الهرمون المنبه لإفراز الجوناغوتروبيينات (GnRH) في الثدييات.

وينشط GnRH إفراز كل من FSH و LH (من folliculotrophs و luteotrophs) لكن لثر GnRH على إفراز كل منهما يختلف باختلاف الدورة التناسلية حيث تختلف نسبة إفراز FSH/LH بدرجة كبيرة خلال الدورة . فمثلا GnRH ينشط إفراز LH أساسا عند التبويض (زيادة نمو حويصلات المبيض وزيادة تركيز الإستراديول) .. وينشط إفراز FSH عند الحيض menstruation (نقص نمو الحويصلات) في الإنسان . وهذه النتائج تشير إلى أن هناك معدلات modulators (مثل الهرمونات الإستيرويدية والناقلات العصبية في الهيپوثالامس) التي قد تعمل على خلايا FSH و LH في النخامية بطريقة مختلفة - وبذا تغير من نسبة إفراز LH / FSH .

ويفرز GnRH فى القروء بطريقة نبضية pulsatile كل ٩٠ دقيقة .. ولذا فإن إعطاء GnRH بطريقة متقطعة مناسبة لإعادة إفراز الجونادوتروبينات فى القروء التى بها تلف فى الهيبوثالامس. لكن حقن GnRH بطريقة مستمرة (infusion) لا يحقق ذلك .. حيث أن ذلك يؤدى إلى قلة حساسية خلايا النخامية المسئولة عن إفراز الجونادوتروبينات نتيجة نقص عدد مستقبلات GnRH فى هذه الخلايا .

٤. تنظيم إفراز هرمون النمو Somatotropin

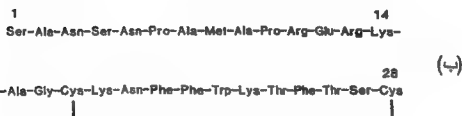
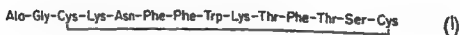
(أ) الهرمون المنشط لإفراز هرمون النمو Somatocrinin : عزل بيتيد مكون من ٤٤ حمض أميني من ورم فى البنكرياس فى الإنسان (شكل ٣-٥) - وهو مشابه فى تركيبه للسوماتوكرينين فى الهيبوثالامس .. وينشط إفراز هرمون النمو من النخامية .



شكل (٣ - ٥) : التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المنشط لإفراز هرمون النمو (Somatocrinin).

(ب) الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو (SS) Somatostatin: يفرز هرمون النمو (GH أو STH) من النخامية على فترات فى كل الأنواع ومنها الإنسان . والإفراز للنبيضى pulsatile لهرمون النمو من النخامية هو النتيجة النهائية لتوازن دقيق بين هرمونين فى الهيبوثالامس وهما: الهرمون المنشط (السوماتوكرينين somatocrinin) والهرمون المثبط (السوماتوستاتين somatostatin) . وقد تم عزل السوماتوستاتين من الهيبوثالامس ومعرفته تركيبه وهو بيتيد مكون من ١٤ حمض

أمينى ويحتوى على رابطة ثنائية الكبريت .. وتم تخليقه كيميائيا. كذلك عزل بادئ السوماتوستاتين Pro-SS من هيبوثالامس للخنزير وعرف تركيبه .. وهو يتكون من ٢٨ حمض أمينى والـ ١٤ حمض أمينى الأخيرة منها متطابقة مع السوماتوستاتين (شكل ٣-٦) .



شكل (٣-٦): (١) التركيب الكيميائى لجزئ الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو (Somatostatin).

(ب) التركيب الكيميائى لجزئ بادئ الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو (Prosomatostatin).

ويوجد السوماتوستاتين فى صورة حبيبات مفرزة من خلايا عصبية فى الهيبوثالامس ويوجد منتشرا فى الجهاز العصبى المركزى وكذلك فى D-cells فى البنكرياس وفى الأمعاء .. وله آثار عديدة على المخ والبنكرياس والجهاز الهضمى . وهرمون السوماتوستاتين له أثر مثبط على تحرر هرمون النمو ويؤثر مباشرة على

الخلايا المفرزة لهرمون النمو (somatotrophs) ويمنع أثر أى منه لإفراز هرمون النمو من النخامية .

وبجانب أثره على تثبيط إفراز هرمون النمو فإن السوماتوتستاتين : يثبط أثر TRH على إفراز TSH (لكن لا يمنع أثر TRH على إفراز البرولاكتين) أى أن أثر السوماتوتستاتين المثبط يظهر على خلايا الـ thyrotrophs وليس على lactotrophs ؛ يثبط إفراز هرمونات عديدة ونقالات عصبية وإفراز TRH من الهيبوثالامس فى الفأر ؛ كذلك يخفض سكر الدم ويصاحب ذلك تثبيط إفراز الجلوكاجون والإنسولين .

٥.تنظيم إفراز هرمون البرولاكتين PRL

(أ)العامل المثبط لإفراز هرمون البرولاكتين -Prolactin Release-Inhibiting Factor (PIF) : توجد أدلة كثيرة على أن الهيبوثالامس تقوم بتثبيط إفراز PRL من النخامية . وفى إناث الفئران فإن إزالة النخامية الأمامية وإعادة غرسها فى أماكن غير مكانها الأصلي (بعيدا عن الهيبوثالامس) ينتج عنه وجود جسم أصفر نشط فى حين يضمّر بقية المبيض وغدة الدرقية والأدرينال. وفى الفئران فإن البرولاكتين لازم لتثبيط وظيفة الجسم الأصفر وتخليق البروجسترون - وهذه النتيجة تشير إلى أن إفراز البرولاكتين يستمر بدون توقف فى حين يتوقف إفراز FSH و LH وغيرها من هرمونات النخامية بعد غرس النخامية فى مكان بعيد عن مكانها الأصلي (ectopic) . وعند إعادة النخامية إلى مكانها الأصلي أسفل الهيبوثالامس تعود إناث الفئران إلى حالتها للتناسلية الطبيعية (إنتظام الدورة والتبويض والقدرة على الحمل) . كذلك فى الفئران أو فى المرضى بقطع عنق النخامية stalk section أو تلف فى الهيبوثالامس hypothalamic lesion يرتفع عندهم مستوى البرولاكتين فى البلازما . وعند تحضين النخامية الأمامية (in vitro) يبدأ إفراز البرولاكتين فوراً ولا يتوقف .. وتتضخم خلايا lactotrophs تحت هذه الظروف وتخفى الخلايا المفرزة للهرمونات الأخرى فى النخامية . وهذه الملاحظات تؤيد نظرية أن الهيبوثالامس هى مصدر العامل المثبط لإفراز البرولاكتين (PIF) .

وتشير دلائل كثيرة إلى أن الدوبامين (DA) هو PIF الفسيولوجى : فقد ثبت وجود الدوبامين فى الدم اللبائى النخامى وكذلك فى الغدة النخامية الأمامية؛ بجانب ذلك فإن الدوبامين يثبط إفراز البرولاكتين من الغدة النخامية (in vitro) .

(ب) العامل المنشط لإفراز البرولاكتين (PRF) : ينشط إفراز هرمون البرولاكتين أثناء الرضاعة - وقد وجد أن هرمون الأوكسيتوسين الذي يفرز أيضا عند الرضاعة ينشط إفراز هرمون البرولاكتين من النخامية (in vitro) . كذلك فإن TRH منشط قوى لإفراز البرولاكتين في كل الفقرات التي درست - لكن ليس من الواضح أنه هو PRF الفسيولوجي .. حيث أنه عقب حقن TRH يفرز TSH أولا ثم بعد فترة من المعاملة يفرز البرولاكتين. كما أنه في بعض الحالات (كما فى حالة الرضاعة) يزيد إفراز البرولاكتين في الدم بدون حاجة لزيادة إفراز TRH . وقد يتم تثبيط إفراز البرولاكتين عن طريق تثبيط إفراز PIF (الدوبامين) .

٦. الهرمون المثبط لإفراز هرمون الميلانوتروبين MSH (MSH-IF) : كما فى حالة البرولاكتين يثبط إفراز الميلانوتروبين بواسطة الهيپوثالامس . فيزداد إفراز MSH عند قطع عرق النخامية ، أو عند إحداث تلف فى الهيپوثالامس ، أو عند غرس الفص الأوسط فى مكان بعيد عن مكانه الأصلي فى الحيوان . كذلك فإن تحضين الفص الأوسط (in vitro) ينتج عنه إفراز مستمر من الميلانوتروبين .

وفى عديد من الفقرات مثل الضفدعة والفار يتخلل الفص الأوسط خلايا عصبية منتجة للأمين (aminergic neurons) التى تقع أجسامها فى الهيپوثالامس .. وتكون محاور هذه الخلايا العصبية ضفيرة plexus حول وبين خلايا الفص الأوسط. ويحرر ناقل عصبى (غالبا للدوبامين dopamine) من هذه الخلايا العصبية. وتشير الدلائل إلى أن للدوبامين هو الـ MIF الفسيولوجى (melanostatin) .. وهو يعمل (in vitro) لتثبيط إفراز الميلانوتروبين من النخامية .

وتوجد دلائل كافية على وجود مركب يعمل كمثبط لإفراز MSH (MRF).

تنظيم إفراز هرمونات الهيپوثالامس

ينظم إفراز هرمونات الهيپوثالامس المثبطة والمحررة عاملين :

١. الجهاز العصبى المركزى : تقوم خلايا عصبية داخل المخ بتنظيم الخلايا العصبية المفرزة لعوامل الهيپوثالامس المنبهة للنخامية hypophysiotropic factors وتستقبل العوامل المنشطة (سواء خارجية أو داخلية) بواسطة الخلايا العصبية الحسية

وتنقل عن طريق الأعصاب إلى المخ حيث تقوم بتنشيط أو تثبيط إفراز الهرمونات المنبهة . ونقل هذه المعلومات الحسية بواسطة الخلايا العصبية يتضمن تحرر ناقل عصبي عند نقط التشابك العصبي - وهذه تشمل الناقلات العصبية وحيدة الأمين **monoamine** ومن أمثلتها الدوبامين ، النورإينفرين ، الإينفرين ، السيروتونين ، الهستامين والأميتيل كولين (شكل ٣-٧) ؛ وكذلك بعض الأحماض الأمينية التي تعمل كناقلات عصبية مثل **glycine** (GABA) **gamma-aminobutyric acid** ، **glutamic acid** (شكل ٣-٨) . وتعمل هذه الناقلات العصبية كما هو موضح فى جدول (٣-١) :

جدول (٣-١) : الناقلات العصبية المؤثرة على إفراز هرمونات الهيبوثالامس.

العوامل المنبهة للخصية	DA, NE, E	ACh	ناقلات عصبية أخرى
TRH	++		
GnRH	++		
CRH	(-)	++	
PIF	(-)		Serotonin, histamine, GABA, VIP
العوامل المنبهة لهرمون النمو	++		serotonin, gastrin, α -MSH

ويتضح من هذا الجدول أن :

(١) **CRH - GnRH - TRH** :

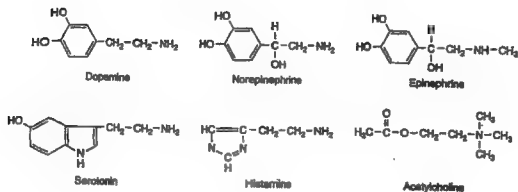
ينشط إفراز TRH بواسطة NE.

ينشط إفراز GnRH بواسطة DA ، NE .

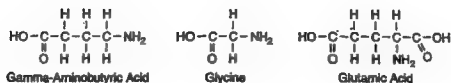
أما إفراز CRH فينشط بواسطة ACh ويثبط بواسطة E,NE.

(ب) **PIF** : ينشط إفراز البرولاكتين عند الرضاعة التي تثبط الخلايا العصبية المنتجة للدوبامين DA (أى PIF) المثبط لإفراز البرولاكتين. والناقلات العصبية التي تثبط إفراز البرولاكتين هي: serotonin و histamine وجرعة عالية من GABA و (VIP) vasoactive intestinal peptide.

(ج) هرمون النمو: الناقلات العصبية المنشطة لإفراز الهرمون (عن طريق تثبيط إفراز السوماتوستاتين أو تنشيط إفراز السوماتوكرينين) هي : الدوبامين ، النوراينفرين والسيروتونين - وكذلك هرمون الجاسترون (الذي مصدره الجهاز الهضمي أو الهيبوثالامس) وهرمون α -MSH.



شكل (٣ - ٧) : بعض الناقلات العصبية من مجموعة وحدة الأمين.



شكل (٣ - ٨) : بعض الأحماض الأمينية التي تعمل كناقلات عصبية.

٢. آليات التنظيم الرجعي Feedback Mechanisms : تستجيب

هرمونات النخامية الأمامية (gonadotropins - ACTH - TSH) للهرمونات المنبهة للنخامية hypophysiotropins وتحرر في الدورة الدموية العامة حيث تذهب إلى أنسجتها الهدف . وينتج عن تنشيط الأنسجة الهدف زيادة إفرازها (مثل هرمونات T_3 و T_4 من الدرقية-هرمونات الجلوكوكورتيكويدات مثل الكورتيزول من قشرة الأدرينال-هرمونات الإسترواديول والبروجسترون والتستسترون من الغدد الجنسية) . وتذهب هذه الهرمونات إلى أنسجتها الهدف لتؤثر عليها - وتعتبر النخامية والهيپوثالامس كذلك أعضاء هدف target organs لهذه الهرمونات الإسترويدية أو هرمونات الدرقية . وتوجد ٣ آليات تغذية رجعية لتنظيم إفراز هرمونات الهيپوثالامس أو النخامية (شكل ٣ - ٩) :

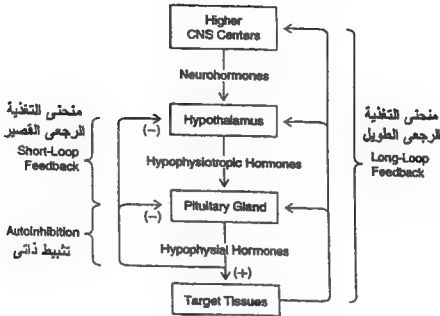
(أ) هرمونات الأنسجة الهدف السطحية تغذي رجعيا عن طريق ما يسمى بمنحنى التنظيم الرجعي الطويل long - loop F.B. لتؤثر على مستوى النخامية أو مستوى الهيپوثالامس أو حتى على مستوى المراكز العليا في المخ .

(ب) كذلك تذهب هرمونات النخامية عن طريق إنعكاس دورة الدم في الأوعية البابية النخامية لتؤثر على إفراز هرمونات الهيپوثالامس عن طريق آلية منحنى التنظيم الرجعي القصير short - loop F.B. .

(ج) وهناك ما يشير بأن هرمونات النخامية المفروزة تغذي رجعيا على الخلايا المفروزة للهرمون لتنشط إفراز نفس الهرمون. وهذا يسمى تثبيط ذاتي . autoinhibition .

بعض هرمونات للنخامية مثل البرولاكتين وهرمونات النخامية الخلفية (الهرمون المضاد لإخراج البول ، والأكسيتوسين) وهرمون α -MSH تنشط أيضا أنسجة سطحية ، لكن هذه الأنسجة السطحية لا تفرز هرمونات . لذا فإن إفراز هذه الهرمونات من النخامية لا تنظم بواسطة آلية منحنى التنظيم الرجعي الطويل ، لكن تنظم بواسطة إستجابات ومنبهات حسية أخرى التي تصل إلى الهيپوثالامس من مستقبلات الحس . فمثلا رضاعة الطفل من الثدي يؤدي إلى إفراز الأوكسيتوسين من النخامية الخلفية. كذلك فإن نقص حجم الدم أو زيادة تركيز الإليكتروليتات في البلازما تنشط إفراز ADH . بجانب ذلك فقد تعمل مركبات ميتابوليزمية خاصة (مثل

الجلوكوز - الأحماض الأمينية - الأحماض الدهنية الحرة) على مستوى الهيبوثالامس لتؤثر على إفراز هرموناتها .



شكل (٣ - ١) : رسم توضيحي يبين التنظيم الرجعي السالب لهرمونات النخامية.

هرمونات الكورتيكوتروپين ACTH (المنشط لقشرة الأدرينال) ، الثيروتروپين TSH ، الجونادوتروپين GTH ينظم إفرازها عن طريق التنظيم الرجعي السالب .. ومكان هذا التأثير يحدث على مستوى "النخامية والهيپوثالامس" . ويوضح ذلك التجارب التالية :

الكورتيكوتروپين ACTH : حقن الدكساميثازون dexamethasone (جلوكوكورتيكويد مصنع) في النخامية الأمامية يثبط إفراز ACTH + CRH ينشط إفراز ACTH من النخامية (in vitro) ويثبط هذا الأثر بإضافة الكورتيكوستيرون إلى المحلول المنظم ؛ إزالة غدة الأدرينال يسبب زيادة مستوى CRH في المخ .. ويمنع هذا الأثر بحقن الحيوان بالجلوكوكورتيكويدات .

الثيروتروبين TSH : يزداد إفراز TSH بعد إزالة الدرقية (أو عند تثبيط تخليق هرمونات الدرقية بواسطة العقاقير) .. وإعطاء T_3 أو T_4 الحيوان يمنع هذه الزيادة في إفراز TSH ؛ TRH ينشط تحرر TSH من النخامية (in vitro) لكن يمنع هذا الأثر بتحضير للنخامية مسبقا مع T_3 و T_4 .. مما يشير إلى أن هرمونات الدرقية تنشط تخليق عامل مثبط لفعل TRH على النخامية ؛ وهناك ما يشير إلى أن إنتاج TRH في الهيبوثالامس ينظم بواسطة هرمونات الدرقية .

الجوناوتروبين GTH : إزالة الغدد الجنسية في حيوان مثل الفأر ينتج عنه زيادة إفراز GTH من النخامية .. في حين أن حقن هرمونات الغدد الجنسية الإستيرويدية (الإستروجينات أو الأندروجينات) ينتج عنه نقص مستوى الجوناوتروبينات في دم الحيوانات المزال منها الغدد الجنسية.

الهرمونات الإستيرويدية للغدد الجنسية تؤثر عن طريق تنظيم رجعى "طويل" على مستوى الهيبوثالامس والنخامية؛ كذلك غرس هرمون LH أو FSH في أسماك خاصة في الهيبوثالامس تثبط إفراز هرمونات FSH و LH من النخامية .. وهذا يشير إلى وجود آلية تغذية رجعية قصيرة من النخامية إلى الهيبوثالامس ؛ كذلك يوجد ما يشير إلى أن الجوناوتروبينات المفرزة تحدث تغذية رجعية على مستوى النخامية لإحداث تثبيط ذاتى "autoinhibition - فعند تحضين النخامية (in vitro) يثبط إفراز LH عند إضافة LH إلى المحلول المنظم .

إفراز هرمون النمو : دور الجهاز العصبى المركزى في تنظيم إفراز هرمون النمو من النخامية بتوسطه توازن بين السوماتوستاتين somatostatin والسوماتوكرينين somatocrinin . وهناك ما يشير إلى أن هرمون النمو يعمل على مستوى الهيبوثالامس لتنشيط تخليق وإفراز السوماتوستاتين .

معظم تأثيرات STH تحدث بطريقة غير مباشرة عن طريق تنشيط إنتاج وإفراز السوماتومدين somatomedin بواسطة الكبد .. والتي تقوم بالتأثير على عديد من الأنسجة والأعضاء لتنشيط النمو . وهناك ما يشير إلى أن السوماتومدين somatomedin يؤثر عن طريق منحنى تغذية رجعية سالبة طويلة على تنشيط إفراز السوماتوستاتين من الهيبوثالامس، وبطريقة أبطأ على تثبيط إفراز هرمون النمو من النخامية .

إفراز هرمون البرولاكتين : حقن البرولاكتين أو غرسه في البروز الوسطى (ME) للفتران يثبط إفراز البرولاكتين من النخامية ، وقد يسبب زيادة محتوى الهيپوثالامس من PIF . وهذه النتائج تشير إلى وجود منحنى تغذية رجعية قصيرة (من هرمون النخامية على الهيپوثالامس) تنظم إفراز البرولاكتين من النخامية . وهناك ما يشير إلى أن البرولاكتين يمكن أن يثبط إفراز نفسه عن طريق أثر مباشر على الـ lactotrophs في الغدة للنخامية الأمامية (أي تثبيط ذاتي autoinhibition).

آليات عمل هرمونات الهيپوثالامس المنبهة للنخامية

توجد صعوبة في دراسة آليات عمل هرمونات الهيپوثالامس على خلايا النخامية بسبب اختلاط خلايا النخامية المختلفة . وقد تمت بعض الدراسات بعد عزل الأنواع المختلفة من خلايا النخامية المفردة للهرمونات . فعند إضافة TRH لخلايا thyrotrophs المعزولة ظهر جهد فعل **action potential** في الخلايا الساكنة (حالة الراحة) وسبب زيادة جهود الفعل في بعض الخلايا النشطة ذاتياً - وهذا بسبب إزالة الإستقطاب depolarization في هذه الخلايا نتيجة TRH والتي تعتمد على أيون الكالسيوم . وقد وجد نفس الأثر (إزالة الإستقطاب فسي الغشاء) في خلايا lactotrophs المعزولة للبرولاكتين في الأسماك حيث أنه من السهل عزل هذه الخلايا في الأسماك لوجودها في مكان خاص في النخامية . وعند إعطاء هذه الخلايا عن الأثر المثبط (الهيپوثالامس) ينتج إزالة الإستقطاب وحدث جهد الفعل تلقائياً وإفراز هرمون البرولاكتين - وإضافة الدوبامين لهذه الخلايا يمنع حدوث جهود الفعل التلقائية بها. كذلك فإن الدوبامين له نفس الأثر على خلايا القصد الأوسط من النخامية ويثبط إفراز MSH (أي أن الدوبامين يعمل كـ MIF) . وهذه النتائج تشير إلى أن فعل هرمونات الهيپوثالامس المنشطة أو المثبطة يتوسطه أثر مباشر على مستوى غشاء الخلية .

كذلك تنشط إفراز هرمونات النخامية الأمامية بواسطة الميثيل زانثين methylxanthines ومشتقات cyclic AMP - ولذا تعتبر cyclic AMP رسول ثاني داخل الخلايا الذي ينظم إفراز هرمونات خلايا النخامية إستجابة للعوامل المنبهة للنخامية . أما في حالة إنتاج الجونادوتروبينات gonadotropins من النخامية فإبان الرسول الثاني هو cyclic GMP (وليس cyclic AMP) - حيث أن تحضين نخامية الفئار (in vitro) مع GnRH ينشط إنتاج cyclic GMP .

السوماتوستاتين المثبط لإفراز هرمون النمو يثبط إنتاج cyclic AMP فى النخامية .. ويزيد هرم cyclic AMP عن طريق تنشيط إنزيم الفوسفو داي إستريز . وربما يقوم الدوبامين بتنشيط إفراز البرولاكتين والميلانوتروبين عن طريق تنشيط تكوين cyclic AMP .

إختلال النظام الهرمونى

الإختلال فى إفراز هرمونات النخامية قد يكون مسببه إختلال فى تخليق وإفراز هرمونات الهيبوثالامس، أو إلى تغيير فى الناقلات العصبية التى تؤثر على الخلايا العصبية المخلقة لهرمونات الهيبوثالامس. زيادة إنتاج الدوبامين لدخل الخلايا العصبية فى الجهاز العصبى المركزى مسئولة عن مرض الشيزوفرانيا (إنفصام الشخصية)، أما نقص إنتاج الدوبامين فهى مسئولة عن مرض باركنسون (الشلل الرعاش).

يستعمل GnRH علاجيا لإحداث التبويض فى الإناث عند اضطراب الدورة الشهرية وكذلك فى علاج الذكور عند إختلال تكوين الحيوانات المنوية . واستعملت مركبات فعالة مشابهة لـ GnRH لعلاج نقص نشاط الغدد الجنسية فى الذكور والإناث . وبالرغم من أن إعطاء GnRH يسبب مبدئيا إفراز كمية كبيرة من الجونادوتروبينات فى الإناث ، فإن العلاج لفترة طويلة ينتج عنه إضطرابات فى إفراز الجونادوتروبينات وعدم الإنتظام فى نضج الحويصلات ونقص فى التبويض. وإعطاء جرعة من مشابهات معينة لـ GnRH (طويلة المفعول) فعالة فى إتصاص إفراز الجونادوتروبينات ، وقد تكون فعالة كعامل ضد الخصوبة (وسيلة لمنع الحمل contraceptive) .

وقد تفرز هرمونات الهيبوثالامس من بعض الأورام خارج الهيبوثالامس . فمثلا قد تفرز بعض الأورام بيتيد مماثل لـ CRH قد يكون مسئولا عن بعض حالات مرض كوشنج Cushing . كذلك قد يحدث أحيانا زيادة كبيرة فى إفراز البرولاكتين من النخامية ومسبها : إختلال فى الهيبوثالامس يتضمن نقص إفراز PIF أو زيادة إفراز البرولاكتين والذي قد يؤدي إلى حدوث أورام فى النخامية ؛ أو قد ينتج البرولاكتين ذاتيا نتيجة ورم حيث تكون خلاياه مستقلة جزئيا أو كليا عن تنظيم الهيبوثالامس بسبب نقص مستقبلات الدوبامين فى خلايا النخامية.

الباب الرابع

الغدة النخامية

Pituitary Gland

الغدة النخامية pituitary (أو hypophysis) هي غدة صغيرة وزنها في الإنسان ٠,٥ إلى ١ جرام ويزداد وزنها في الأنثى أثناء فترة الحمل ؛ ويبلغ وزن الغدة نحو ٠,٥ - ٠,٦ جرام في الأغنام ، ١,٥ - ٢,٠ جرام في الأبقار ، ٨ - ١٠ مللجرام في الفئران . وتقع الغدة فوق سقف الحلق في تجويف عظمي في العظمة الوتكية sphenoid bone الذي يسمى السرج التركي sella turcica . وتقع الغدة داخل هذا التجويف قريبا من قاع المخ وتتصل بالهيبوثالامس (تحت المهاد) بواسطة عنق دقيق يسمى عنق أو ساق النخامية pituitary stalk تمر خلاله الأوعية الدموية المغذية للغدة وكذلك حزم المحاور العصبية القادمة من بعض أنوية الهيبوثالامس إلى النخامية الخلفية (شكل ٣-١ الباب الثالث) .

وتتكون النخامية من أنسجة تتج من مصدرين جنينيين مختلفين :

- (أ) **النخامية الغدية Adenohypophysis** : وهي مشتقة من البلموم - وتشمل الفص الأمامي الذي يتكون من الجزء البعيد pars distalis والجزء الحبيبي pars tuberalis ، والفص الأوسط pars intermedia .
- (ب) **النخامية العصبية Neurohypophysis** : وهي ذات منشأ عصبي - وتشمل الفص العصبي (الخلفي) pars nervosa ، والسويق النخامي (القمع) infundibulum .

الفص الأوسط لا يوجد في الطيور ولا يوجد في بعض الثدييات مثل الفيل والحوت .. ويوجد في جنين الإنسان لكن يضم حتى يختفي في الإنسان البالغ . وحجم كل جزء من أجزاء الغدة النخامية يختلف باختلاف النوع (species) ويرتبط مع البيئة الخاصة التي يحتلها النوع . فالحیوانات التي تتغير سريعا في اللون تحصى على فص أوسط أكبر نسبيا . كذلك فإن الفص العصبي pars nervosa صغير في

الحيوانات المائية وأكبر نسبيا في الحيوانات التي تعيش على البر خصوصا في المناطق الجافة . وهذه تعكس نشاط الغدة تحت الظروف البيئية المختلفة .

الإمداد الدموي والعصبي

لا يوجد إمداد عصبي ذو أهمية وظيفية من الهيبوثالامس أو الفص العصبي إلى النخامية الأمامية . ويوجد بدلا من ذلك تمويل دموي بواسطة أوعية بابية بين الهيبوثالامس والنخامية الأمامية تسمى أوعية النخامية البابية **hypophyseal portal vessels** (شكل ١-٣) . وينشأ هذا التمويل من شبكة الأوعية الدموية الأولية **primary capillary plexus** في البروز الوسطي (ME) للهيپوثالامس (المورد الدموي لهذه الشبكة هو الشريان النخامي العلوي **superior hypophyseal artery**) . وتمر هذه الأوعية البابية خلال عنق النخامية إلى النخامية الأمامية حيث تتفرع إلى جيوب دموية **sinuses** .. وتوفر صلة هامة لحمل عوامل هرمونية من الجهاز العصبي المركزي (الهيبوثالامس) إلى النخامية الأمامية . وقد يصل إلى النخامية الأمامية أيضا أوردة بابية قصيرة تنشأ من الفص العصبي وتمر عبر الفص الأوسط إلى الفص الأمامي .

ويستقبل الفص العصبي (الخلفي) إمداد دموي مستقل من الشريان النخامي السفلي **inferior hypophyseal artery** (شكل ١-٣) - أما الفص الأوسط (في حالة وجوده) فهو قليل الإمداد الدموي نسبيا .

الهرمونات المنتجة بواسطة للنخامية الأمامية تفرز مباشرة في الأوردة البابية الصادرة (efferent) لتنتقل خلال الدورة للجهازية إلى الأنسجة الهدف البعيدة . وهناك ما يشير إلى أن بعض الدم الوريدي من للنخامية الأمامية يحول إلى للنخامية العصبية مما يسمح بمروره إلى المخ .. مما يشير إلى احتمال قيام هرمونات النخامية الأمامية بالتأثير على وظائف الجهاز العصبي المركزي .

وفي حين أن الألياف العصبية لا تمد النخامية الأمامية ، فإن النخامية العصبية تتكون من نهايات محاور خلايا عصبية تقع لجسام خلاياها في نوية الهيبوثالامس (وهي في الثدييات الأتوية الجنب بطينة والقوق بصرية) (شكل ١-٣) .

خلايا الغدة النخامية

تنقسم خلايا الغدة النخامية النخية تبعاً لتأثيرها للصبيغ بصيغات معينة إلى خلايا قاعدية basophils وخلايا حامضية acidophils وخلايا عديمة الصبيغ وتبلغ نسبة وجودها ١٣% ، ٣٧% ، ٥٠% على التوالي.

الخلايا القاعدية تشمل خلايا corticotrophs المفرزة لهرمون adrenocorticotrophic hormone (ACTH) وخلايا thyrotrophs المفرزة لهرمون thyroid-stimulating hormone (TSH) وخلايا gonadotrophs التي تنقسم إلى FSH-gonadotrophs المفرزة لهرمون follicle-stimulating hormone (FSH) وإلى LH-gonadotrophs المفرزة لهرمون luteinizing hormone (LH).

أما الخلايا الحامضية فتشمل : خلايا somatotrophs المفرزة لهرمون somatotropin (STH) وخلايا lactotrophs المفرزة لهرمون البرولاكتين prolactin (PRL).

ومقدار الصبيغ في هذه الخلايا يعتمد على محتوى الخلية من الحويصلات المفرزة المحتوية على الهرمون .. وهذه تتغير حسب النشاط الإفرازي للخلية . فقد تستنفذ هذه الحويصلات المفرزة بعد استمرار النشاط الإفرازي للخلايا ، وبالعكس فقد تتراكم هذه الحويصلات مؤقتاً إذا توقفت الخلايا عن إفراز الهرمون . وعند إستنفاد الحويصلات تسمى الخلايا chromophobes (أى غير قابلة للصبيغ) كما في حالة خلايا corticotrophs . وخلايا الفص الأوسط في الثدييات تعتبر chromophobes أما خلايا الفص العصبى فتحتوى فقط على نهايات المحاور العصبية وخلايا دعمية عصبية pituicytes .

هرمونات النخامية

تنتج النخامية عدداً من الهرمونات البيبتيدية - بعضها تنظم نشاط غدد هدف مفرزة للهرمون (أى tropic hormones) وهى الكورتيكوتروبين ACTH والثيروتروبين TSH والجونادوتروبينات (FSH, LH) .. والتي تنشط غدة قصرة الجاركلوية adrenal cortex ، والغدة الدرقية thyroid ، والغدة الجنسية gonads

على التوالي. وهناك هرمونات أخرى من النخامية قد تؤثر مباشرة على أنسجة غير مفرزة للهرمون مثل هرمون النمو (STH) GH وهرمون البرولاكتين (PRL) - بجانب هرمونات الميلانوتروبين α -MSH (من القص الأوسط) ؛ والأكسيتوسين ، oxytocin والغازوبرسين vasopressin (من القص العصبى للنخامية) .

وتقسم هرمونات النخامية إلى أربعة مجموعات تبعاً لتشابهها فى التركيب الكيميائى:

١. STH و PRL والتي تتشابه كذلك فى التركيب مع لاکتوجين المشيمة placental lactogen .

٢. TSH و LH و FSH وهى جليكوبروتينات - وتتشابه كذلك مع الهرمون الكريونى المنبه للغدة الجنسية (HCG) human chorionic gonadotropin المفرز من المشيمة placenta .

٣. α -MSH و ACTH حيث تفرز α -MSH من القص الأوسط للنخامية.

٤. الغازوبرسين Vasopressin، الأوكسيتوسين Oxytocin وهذه تفرز من النخامية العصبية (الخلفية).

□ □ □

هرمونات النخامية الأمامية

Anterior Pituitary Hormones

١. هرمون النمو (STH) أو Somatotropin Growth

Hormone (GH)

هرمون النمو بيتيد يخلق فى خلايا somatotrophs الجامضية فى النخامية الأمامية. ويخلق أولاً فى صورة بدئى هرمون prohormone لكن يتحول بسرعة إلى STH بواسطة الإنزيمات المخلفة للبروتين . ويتكون الهرمون فى الإنسان من ١٩١ حمض أمينى وفى الأبقار ١٩٠ أو ١٩١ حمض أمينى (وزنه الجزيئى حوالى ٢٢,٠٠٠) ويحتوى على رابطتين من ثنائى الكبريت (S - S - disulfide bonds)

.. وهو متشابه بدرجة كبيرة في التركيب مع الجبرولاكتين ولاكتوجين المشيمة placental lactogen .

هرمون النمو المفرز من نخامية الإنسان والفقرات العليا primates له نشاط بيولوجي مشابه للجبرولاكتين . هرمون النمو المأخوذ من الثدييات تشبث في أنواع أخرى من الحيوانات - لكن الإنسان يستجيب فقط للهرمون الناتج من مصدر إنساني أو من الفقرات العليا .. في حين أن الفئران تستجيب لهرمون لنمو من الحيوانات الأخرى ما عدا هرمون الأسماك. وقد تم مؤخرا تحضير "هرمون للنمو الإنساني Human GH" وهرمون نمو الماشية "Bovine GH" عن طريق الهندسة الوراثية - وإستعماله لا ينتج عنه تكوين أجسام مضادة.

الوظائف البيولوجية : يقوم الهرمون بتنشيط نمو الجسم بوجه عام وله آثار واضحة على تمثيل البروتين والكربوهيدرات والدهون .

(أ)النمو : عند نزع النخامية hypophysectomy في الفئران الصغيرة فإنها تفشل في النمو إلى حجم للفأر البالغ .. لكن عند حقن مستخلص للنخامية فإنها تنشط النمو في هذه الفئران . كذلك يزداد النمو في حيوانات عادية عند حقنها بهرمون النمو. وينشط الهرمون نمو العديد من أنسجة الجسم، فينشيط نمو الهيكل العظمي والعضلات والأنسجة الضامة والمضلات والأعضاء وبالتالي يسبب زيادة حجم ووزن الإنسان أو الحيوان .

(ب)تمثيل البروتين والكربوهيدرات والدهون والإليكتروليتات : تنشيط للنمو بواسطة هرمون للنمو يصاحبه تنشيط بناء البروتين وإنمجا الأحماض الأمينية في بروتين العضلات والكبد والعضلات (anabolic hormone) - وينشط الهرمون ترسيب الكالسيوم خارج الخلايا . لذا فإنه يسبب إتران موجب للستروجين والفوسفور والذي يلزمه إنخفاض مستوى الليوريا والأحماض الأمينية في الدم . كذلك ينقص الهرمون إخراج الصوديوم واليوتاسيوم في البول ربما نتيجة زيادة أخذ هذه الأيونات بواسطة الأنسجة النامية.

كذلك ينشط الهرمون تحلل أكسدة الدهون لإستخدامها كمصدر للطاقة بدلا من الكربوهيدرات أو الأحماض الأمينية. وهذا يسبب نقص النسبة التناسمية respiratory quotient (R.Q. = نسبة O_2 / CO_2) ؛ R.Q. للدهون = ٠,٧ ، للبروتين = ٠,٨

والكربوهيدرات = ١. ويسبب كذلك ارتفاع مستوى الأحماض الدهنية بالدم ، بجائز زيادة الأجسام الكيتونية مثل حامض الأسيتوأسيتك acetoacetic acid وحامض البيتا هيدروكسي بيوتريك $\beta\text{-hydroxybutyric acid}$ ، الأسيتون acetone .

ويعمل هرمون النمو على زيادة مستوى جلوكوز الدم عن طريق تثبيط استخدام الكربوهيدرات كمصدر للطاقة وهذا يتضمن تثبيط فسفرة الجلوكوز بعد دخوله الخلايا . كذلك يسبب نقص الحساسية لهرمون الإنسولين المسبب لخفض جلوكوز الدم . وقد وجد أن إعطاء جرعات عالية من هرمون النمو لفترة زمنية طويلة تسبب مرض البول السكري في الكلب والقط نتيجة لإجهاد خلايا β في جزر لانجرهانز للبنكرياس.

أي أن فعل الهرمون على التمثيل الغذائي يتلخص في زيادة تخليق البروتين ، والتحول إلى استخدام الدهون كمصدر رئيسي للطاقة مع تقليل استهلاك الجلوكوز ، وتوفير الأحماض الأمينية اللازمة لتخليق البروتين .

(ج) تنبيه نمو العظام والغضاريف : لهرمون النمو دور فعال في تنشيط الطول في الإنسان والحيوان قبل النضج الجنسي. وتوجد عدة مراكز لتكون العظام في الهيكل العظمي - ومن ضمن هذه المراكز الغضروف الموجود في عظام الساق (الصفحة الغضروفية $\text{epiphysial cartilage}$). وتنشط هذه المراكز تحسب تأثير هرمون النمو فتقسم خلاياها وتزيد في السمك - وتحول باستمرار بعض طبقات من هذه الخلايا إلى عظام وبالتالي يزيد طول الحيوان . واستعملت هذه الخاصية (الزيادة في سمك الغضروف) في الماضي في التقدير البيولوجي للسهرون. وعند البلوغ الجنسي في الذكور والإناث تحدث زيادة سريعة في الطول وذلك نتيجة تأخر بين هرمون النمو وهرمونات الغدة الجنسية النشطة على نمو الغضروف ، ويتبع ذلك بعد فترة توقف في الزيادة في الطول حيث تعمل هرمونات الجنس الإستيرودية على قفل (تكلس) الغضروف .

ويتضمن أثر الهرمون على نمو العظام والغضاريف مركب سمي في الماضي "عامل إندماج الكبريت sulfation factor في الغضاريف - ويسمى الآن السوماتومدين somatomedin-C ، أو عامل للنمو الشبيه بالإنسولين $\text{insulinlike growth factor-1 (IGF-1)}$.. وهو ببتيد صغير ينتج في الكبد وأنسجة أخرى. الدليل على وجود IGF-1 هو أن هرمون النمو المضاف للغضاريف (in vitro) لا ينه إندماج الكبريت المعمل - بينما البلازما المتحصل عليها من حيوانات معاملة

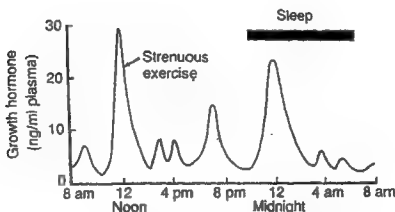
بهرمون النمو يمكنها ذلك . بجانب ذلك فإن IGFs تنشط نمو الخلايا في أنواع مختلفة من الأنسجة والأعضاء .

نقص أو غياب هرمون النمو يسبب القزامة dwarfism في الأطفال - فسي حين أن زيادة إفراز الهرمون في العمر الصغير يؤدي إلى العكس gigantism . أما زيادة الإفراز في الشخص البالغ (بعد قتل الغضروف) فتؤدي إلى تضخم الأطراف acromegaly . وزيادة الإفراز في هذه الحالة قد يحدث نتيجة : أورام في النخامية الأمامية مفرزة لهرمون النمو ، أو إختلال في الجهاز العصبي المركزي قد تسبب زيادة إنتاج السوماتوتروپين somatotropin أو قلة إنتاج السوماتوستاتين somatostatin . وزيادة إفراز هرمون النمو في هذه الحالة قد يؤثر مباشرة على النسيج الهدف ، أو قد يؤثر عن طريق تنشيط تكوين السوماتوميدينات في الكبد والتي تؤثر على العظام والأنسجة . ويظهر الأثر بدرجة كبيرة على اليدين والأقدام والوجه (الكسفة السفلى) ويسبب زيادة سمك الجلد .. كذلك تتضخم الأعضاء مثل الرئتين والكبد والقلب والكلى . ويزداد كذلك معدل التمثيل الغذائي ومعدل تحلل الدهون .. ويزداد مستوى سكر الدم مما قد يؤدي إلى ظهور مرض سكر الدم diabetes mellitus . القزامة قد تنتج عن : فشل النخامية في إنتاج هرمون النمو ، إختلال في الهيبوثالامس (نقص إنتاج السوماتوتروپين) أو نتيجة تلف في الجهاز العصبي المركزي ينتج عنه نقص هرمون النمو ، أو فشل الكبد في الإستجابة لهرمون النمو بتخليق somatomedins (Laron dwarfism) .. فمثلا الإقزام في وسط أفريقيا يفقدون القدرة على تكوين somatomedin-C وفي هذه الحالة نجد تركيز هرمون النمو في الدم طبيعي أو مرتفع لكن somatomedin-C منخفض.

تنظيم إفراز هرمون النمو : هرمون النمو يمثل ٤ - ١٠% من الوزن الرطب للغدة النخامية الأمامية في الإنسان البالغ . ويقع مستوى الهرمون العادي basal في الدم (أي في فترة الراحة وفي حالة عدم وجود ضغوط stress) بين ١ - ٥ نانوجرام/مل (10^{-9} ng) ؛ وفي الماشية للكبيرة يكون ٤-٧ نانوجرام/مل؛ أما في العجول الصغيرة فيصل التركيز إلى ١٨ نانوجرام/مل . ونصف العمر ($T_{1/2}$) للهرمون في الدم حوالي ٣٠ دقيقة . مستوى الهرمون في الأطفال ١٥ نانوجرام/مل .. وينخفض مستوى الهرمون في الدم خلال ٢-٣ أسابيع الأولى بعد الولادة ليصل إلى المستوى الخاص بالإنسان البالغ - لكن إستجابة الهرمون للمنبهات المختلفة تكون أعلى في الأطفال مما ينتج عنه زيادة فطية في هرمون النمو المفرز خلال فترة ٢٤

ساعة مقارنة بتلك المفروزة فى الأشخاص البالغين. وتحدث زيادة كبيرة فى إفراز الهرمون فى فترة البلوغ .

إفراز هرمون النمو ليس ثابتاً ويتأثر بالمنبهات الداخلية والخارجية . فمثلاً جزء كبير من هرمون النمو المفروز خلال ٢٤ ساعة يحدث أثناء الـ ٩٠ دقيقة الأولى من النوم (النوم العميق) خلال الليل nocturnal sleep (شكل ٤-١) المرتبط بالحركة السريعة للعين rapid eye movement (REM) . كذلك يزداد إفراز الهرمون أثناء التدريب الجسماني العنيف . ويحدث فى كل اللثنيات إفراز هرمون النمو فى دورات تلقائية spontaneous وذلك لعدة مرات يومياً .. ويحدث ذلك فى الفسار بطريقة منتظمة كل ٣ ١/٢ ساعة ثم بين هذه الدورات ينخفض مستوى الهرمون إلى مستوى غير محسوس. وينظم إفراز هرمون النمو عن طريق توازن دقيق بين هرمونى الهيپوثالامس : المنشط (السوماتوكرينين somatocrinin) والمنببط (السوماتوستاتين somatostatin) .



شكل (٤ - ١) : التغيرات اليومية فى إفراز هرمون النمو.

وهناك عوامل ميتابوليزمية تنظم إفراز هرمون النمو . فمثلاً عند حقن هرمون الإنسولين ينخفض مستوى سكر الدم وهذا يؤدى إلى إفراز هرمون النمو فى الحال ..

وهرمون النمو المفرد يعمل على تقليل إستخدام الجلوكوز كمصدر للطاقة . كذلك زيادة تركيز الأحماض الأمينية في الدم (نتيجة التغذية على بروتين أو حتى لحمض أمينية معينة في الدم خاصة الأرجينين) يؤدي إلى زيادة إفراز هرمون النمو - حيث أن الهرمون ينبه بناء البروتين ويساعد على دخول الأحماض الأمينية إلى الخلايا .

الإستخدام التطبيقي لهرمون النمو: هناك ثلاث مجالات رئيسية لإستخدام هرمون النمو الذي تم تخليقه عن طريق الهندسة الوراثية (الهرمون الإنساني وهرمون الماشية) .. وهذه المجالات هي :

(أ) علاج مرض التقزم في الأطفال.

(ب) قد يستعمل هرمون النمو في المستقبل طبيا في حالات أخرى كثيرة مثل: المساعدة على إلتئام الجروح ، إنقاص الدهون في العضلات ، وإيقاف بعض أعراض الشيخوخة aging .. إلخ . لكن هناك ما يشير إلى أن هرمون النمو ينشط تكاثر بعض أنواع الخلايا السرطانية ، وقد يسبب أوراما في البروستاتا، وقد يسبب أعراض جانبية مثل مرض سكر الدم أو زيادة ضغط الدم .

(ج) زيادة معدل نمو حيوانات اللحم حيث أدى حقن الهرمون إلى الإسراع في معدل نمو الحيوانات والإستفادة من الغذاء - وكذلك زيادة إنتاج اللبن حيث أدى حقن الهرمون إلى زيادة إنتاج اللبن في الأبقار بمقدار ٣٠% وزيادة الكفاءة الغذائية بحوالي ٢٥%.

٢. هرمون البرولاكتين (PRL) Prolactin

هرمون البرولاكتين يخلق في خلايا lactotrophs الحامضية في النخامية الأمامية. ويتكون الهرمون من ١٩٨ حمض أميني ويحتوى على ثلاثة روابط ثنائية الكبريت (وزنه الجزيئي حوالي ٢٣,٠٠٠ في الأغنام) . وهو متشابه في التركيب مع هرمون النمو وهرمون لاكتوجين المشيمة .

الوظائف البيولوجية : يوجد للهرمون آثار عديدة في الفئران ولا يوجد لأي هرمون بيتندي آخر هذا التنوع في الآثار البيولوجية .

(أ) نمو وتطور الغدة الثديية وتكوين اللبن (Lactogenesis)- وجد في عام ١٩٢٨ أن مستخلص النخامية ينشط إفراز اللبن عند حقنه في الأرنب .. ولذا فإن هرمون البرولاكتين يسمى كذلك الهرمون المفرز اللبن lactogenic hormone . ومن الثابت أن تنظيم نمو الغدة الثديية وتخليق اللبن عمليات معقدة تتضمن إشتراك عديد من الهرمونات (مثل الإستروجين - البروجسترون - الجلوكوكورتيكويدات - الإندوسولين - هرمون النمو .. بجانب البرولاكتين)

(ب) إنتاج اللبن الحوصلي Crop Sac Milk - في بعض الطيور مثل الحمام واليمام doves ينظم البرولاكتين (الذي يزداد إفرازه أثناء الرقاد على البيض) إنتاج اللبن الحوصلي. فتحت تأثير البرولاكتين ينشط إنقسام الخلايا الطلائية في جدار الحوصلة في كل من الأنثى والذكر خلال رقادهم على البيض . وبزيادة إنقسام الخلايا الطلائية وتراكم الليبيدات بها تبدأ في التحلل وتزال طبقات من الخلايا لتكسب كتلة غذائية وهذه تخرج من الفم (regurgitated) لتغذية صغار الطيور . وقد وجد كذلك أن مستخلص نخامية البقر ينشط نمو الحوصلة اللبنية في الحمام .

(ج) آثار على التناسل - البرولاكتين يؤثر على التناسل في كلا الجنسين . ففي الأنثى يعمل البرولاكتين على تنشيط الجسم الأصفر في بعض الثدييات مثل الفئران (أو luteotropic) . ويعمل بالتنسيق مع LH و FSH على تنشيط تكوين الجسم الأصفر وإفرازه للبرجسترون - وإفراز البروجسترون من الجسم الأصفر لازم لنمو وتطور الرحم وتنشيط نمو حويصلات المبيض والتبويض . وكما سبق بشجع البرولاكتين عملية الرقاد على البيض في الدجاج والحمام . وبسبب آثار الهرمون على الوظائف التناسلية في الأنثى سمي بهرمون الأمومة hormone of maternity .

وفي الذكور يلعب البرولاكتين دورا في تنظيم وظائف الخصية في بعض الحيوانات القارضة، فإزالة النخامية في الفئران البالغة يسبب فقد مستقبلات LH في الخصية وبالتالي فقد إستجابة الخصية لهرمون LH . كذلك فإن البرولاكتين ينشط أثر هرمون التستسترون (عند حقنه في الفأر المخصى) على نمو البروستاتا .

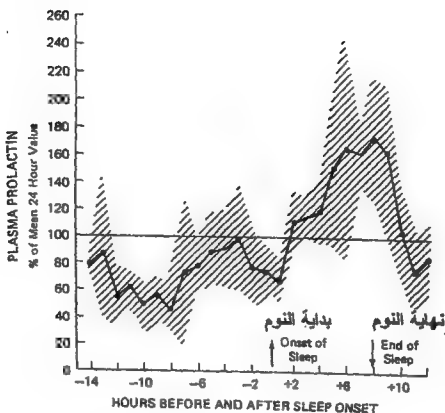
(د) آثار مورفولوجية - للبرولاكتين تأثيرات كبيرة على نمو وتشكل ووظائف عديد من الأنسجة الجلدية (integumental) مثل الشعر والغدد الدهنية في الثدييات ،

ونمو وتطور الريش في بعض الطيور ، وانسلاخ الجلد في بعض الزواحف (من المعروف أن الغدة للتدبئة تعتبر تحول في الغدة العرقية) .

(هـ) آثار أخرى للبرولاكتين - له آثار هامة على إتران الماء والأملاح .. كما أن له علاقة بهجرة الأسماك بين المياه العذبة والمالحة البرولاكتين فسى بعض الطيور يزيد من كمية الغذاء المتأولة وينشط نمو خلايا الجسم وزيادة الوزن ويشجع تخزين الدهون .

تنظيم إفراز البرولاكتين : يزداد تركيز البرولاكتين في الدم عند البلوغ فسى الإناث، لكن هذه الزيادة قليلة نسبيا بالمقارنة بالزيادة التي تحدث في تركيز FSH و LH . وينشط إفراز البرولاكتين عند حقن الإستروجين - وهذا يفسر زيادة إفراز البرولاكتين عند البلوغ الجنسي . كذلك يزداد إفراز البرولاكتين تدريجيا أثناء الحمل ليصل إلى أقصاه قبل الولادة مباشرة . وتحتوى بعض النباتات على مركبات لها نشاط إستروجينى (وهذه المركبات عادة ليست إستيرويدية) وتنشط إفراز اللبن عن طريق تنشيط إفراز البرولاكتين . ونبات الحلبة غنى بالمركبات الإستروجينية وينشط إدرار اللبن فى السيدات المرضعات .. كذلك البرسيم غنى بهذه المركبات وينشط إدرار اللبن فى الأبقار المنتجة اللبن .

فى الإنسان مستوى الهرمون فى البلازما أعلى قليلا فى الإناث عنه فى الذكور . ويفرز الهرمون فى فترات معينة حيث يزداد إفرازه ليلا أثناء النوم (شكل ٤-٢) لكن ميعاد زيادة الإفراز وفتره الزيادة فى الإفراز ليست متطابقة مع الزيادة فسى إفراز هرمون النمو. نصف عمر الهرمون ($T_{1/2}$) فى الدم حوالى ١٥ - ٢٠ دقيقة. ولكبر منشط لإفراز الهرمون هى عملية الرضاعة nursing .. ويتوسط إفراز الهرمون تنشيط حلقة للتدبئة أثناء الرضاعة وزيادة إفراز هرمون الأكسيتوسين oxytocin . ويثبط إفراز البرولاكتين من النخامية بواسطة prolactin-inhibiting factor (PIF) (غالبًا الدوبامين dopamine) - ويقل أثر PIF بالقرب من نهاية الحمل وأثناء إدرار اللبن .. وكذلك عند استخدام بعض العقاقير المهدئة neuroleptics ويوجد كذلك فى الطيور prolactin-releasing factor (PRF) .. ومن المحتمل وجود PRF فى الثدييات . وباستعمال هرمون البرولاكتين للمطعم وجد أن سطح أغشية خلايا الثدي تحتوى على مستقبلات البرولاكتين والتي تتوسط آثار الهرمون على عملية تخليق اللبن .



شكل (٤ - ٢) : التغيرات اليومية في إفراز هرمون البرولاكتين.

ويختلف مستوى هرمون البرولاكتين في الدم تبعاً للنوع والجنس والحالة الفسيولوجية . ولا توجد تغيرات يومية كبيرة في مستوى الهرمون .. لكن توجد تغيرات موسمية حيث يرتفع مستوى الهرمون صيفاً بحوالى ٣-٧ مرات عنه في الشتاء. ويبلغ مستوى الهرمون في دم العجائز ثناء حوالى ٣ نانوجرام/مل في حين يصل إلى ٥٠ نانوجرام/مل في الأبقار الحلابة - وتسبب الرضاعة زيادة هذه المستويات ٣-٤ مرات.

٣. الهرمونات الجليكوبروتينية Glycoprotein Hormones

وتشمل ٣ هرمونات وهي TSH, FSH, LH - وهي تحتوي على جزيئات كربوهيدراتية مرتبطة بروابط تساهمية covalent bonds في مكان أو أكثر على

جزئياتها. وكل هذه الهرمونات تتكون من سلسلتين ببتيدية : α -subunit وهي متطابقة في الثلاث هرمونات من نفس النوع من الحيوانات ؛ β -subunit وهي تختلف في التركيب من هرمون لآخر .

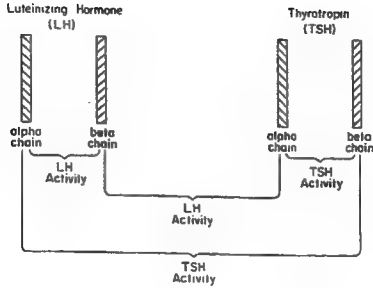
وتتكون α -subunit من ٨٩ حمض أميني في الإنسان ، ٩٦ حمض أميني في الثدييات الأخرى وتحتوي على خمس روابط ثنائية الكبريت . أما β -subunit فتتكون من ١١٢-١١٨ حمض أميني في TSH ، ١١٧-١٢١ حمض أميني في كل من LH, FSH للأنواع المختلفة من الثدييات وتحتوي على ستة روابط ثنائية الكبريت . وسلسلتى الأحماض الأمينية تخلق مستقلة عن بعضها تحت تأثير ورثي مباشر ، أما ارتباط جزئيات الكربوهيدرات فتحدث بعد التخليق على الريبوسومات وينظمها إنزيمات glycosyl transferases الموجودة في جهاز جولجي.

السكريات المشتركة في تكوين الهرمونات الجليكوبروتينية هي: D-mannose و D-galactose و L-fucose و D-glucosamine .. إلخ - ووحدات الكربوهيدرات الموجودة في α -subunits هامة للوظائف البيولوجية لهذه الهرمونات حيث تساعد على نقل الإشارة البيولوجية للهرمون من المستقبل إلى إنزيم الأدينيل سيكلاز (AC). وأثبتت إعادة إتحاد α -subunits مع β -subunits أن تخصص الهرمون ناتج عن الـ β -subunit (شكل ٤-٣) ، في حين أن α -subunit لازمة لتنشيط إنزيم AC وكذلك تحدث في β -subunit (المتخصص للارتباط بالمستقبل) التغيير التركيبي اللازم لهذا الارتباط .

(أ) الهرمون المنشط للغدة الدرقية

Thyroid-Stimulating Hormone (TSH)

أثبتت التجارب القديمة أن إزالة الدرقية ينتج عنها فشل أبونذية في التحور إلى ضفادع بالغة - ويحدث ذلك أيضا عند إزالة النخامية في أبونذية . ويمكن إحداث التحور في أبونذية المزال منه الدرقية بإضافة مستخلص الدرقية إلى الماء الذي يصف فيه .. كذلك فإن مستخلص النخامية ينشط للتحور في أبونذية المزال منه النخامية (وليس في أبونذية المزال منه الدرقية) . وأشارت هذه النتائج إلى أن النخامية هي مصدر لمادة لازمة لتنشيط الدرقية لإنتاج هرمون لازم للتحور .



شكل (٤ - ٣): السلسلة (B) في الهرمونات الجليكوبروتينية تحدد تخصص الهرمون.

وتم عزل ومعرفة تركيب T_4 و T_3 من الدرقية . كذلك تم عزل ومعرفة تركيب TSH من النخامية الذي يخلق في الـ thyrotrophs ويبلغ وزنه الجزيئي نحو ٣٠,٠٠٠ . وقد وجد نشاط TSH في نخامية جميع الفقاريات التي فحصت .

مستوى TSH في البلازما في الظروف العادية في الإنسان حوالي ١ - ٢ نانوجرام/مل . وعند نقص نشاط الغدة الدرقية قد يرتفع مستواه بمقدار ٥٠ مرة بالمقارنة بالمستوى الطبيعي . وتركيز الهرمون في الجاموس الجاف والحلاب نحو ٢٣,٧ و ٢٦,١ نانوجرام/مل على التوالي - ويزيد التركيز في الجاموس عالي الإدرار إلى حوالي ٢٩,٥ نانوجرام/مل . ونصف عمر الهرمون في الدم ($T_{1/2}$) حوالي ٣٠ دقيقة .

الوظائف البيولوجية : كما يدل عليه الإسم فإن الوظيفة الرئيسية لهرمون TSH هو تنظيم نشاط الغدة الدرقية. والهرمون فى الصفادع مسئول عن تنظيم عملية التحور فى أبو ذئبية، وفى الثدييات يلعب دورا هاما فى عملية توليد الحرارة thermogenesis . والهرمون قد يلعب دورا فى تنظيم إفراز هرمون البرولاكتين.

(ب) الهرمونات المنبهة للغدد الجنسية

Gonadotropic Hormones (GTH)

الغدد الجنسية gonads تشمل المبيض ovary أو الخصية testis -تقوم بإفراز هرمونات إسترويدية تنظم نمو وتطور عديد من الأعضاء والأنسجة . وفى العديد من الحيوانات فإن إزالة النخامية تؤدي إلى ضمور الغدد الجنسية ، وحقق مستخلص النخامية فى هذه الحيوانات بعد نشاطها . ويحتوى مستخلص النخامية على هرمونين منشطين للغدد الجنسية (gonadotropins) .. وهذين الهرمونين متشابهين فى التركيب الكيميائى (ووزنهما الجزيئى حوالى ٣٢,٠٠٠) ويكمل كل منهما عمل الآخر:

(١) الهرمون المنبه للحويصلات Follicle-Stimulating

Hormone (FSH) : بعد صعوبات فى البداية تم فصله مؤخرا عن LH. دور FSH فى الأنثى أنه ينشط نمو وتنبيه حويصلات المبيض عن طريق ارتباطه مع الخلايا الجريبية granulosa cells فى الحويصلات النامية ، وتتوسط cyclic AMP أثر الهرمون على هذه الخلايا . وفى الذكر فإن FSH يسبب زيادة عدد مستقبلات LH فى خلايا أيدج فى الخصية لذا تصبح أكثر حساسية لفعل LH فى إنتاج هرمون التستسترون . كذلك يعمل الهرمون بالتسيق مع LH فى تنشيط تخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis - وعلى وجه الخصوص فإن FSH ينشط تخليق البروتين الرابط للأندروجين (ABP) androgen-binding protein فى خلايا مبيروولى فى الخصية .

هرمون FSH يحتوى على كمية أكبر من حامض السيكاليك sialic acid عما فى هرمونى LH أو TSH ويرتبط بالسلسلة بيتا - وهو ضرورى للنشاط البيولوجى لهرمون FSH. تركيز الهرمون فى دم الأغنام حوالى ٨٠ نانوجرام/مل قبل الشق ويصل إلى ٤٥٠ نانوجرام/مل عند الشق ، وفى الأبقار والجاموس يكون التركيز فى

معظم أيام دورة الشياح ١٠-١٢ نانوجرام/مل وفي يوم الشبق يصل إلى ٦٠-٨٠ نانوجرام/مل . ومتوسط تركيز الهرمون في الإنسان ١-٢ نانوجرام/مل. ونصف عمر (T_{1/2}) الهرمون في الدم ٢-٤ ساعات.

(٢) هرمون التبييض (LH) Luteinizing Hormone : يعمل في

الأنثى على تنشيط عملية التبويض وبداية تكوين الجسم الأصفر في معظم الثدييات (في الفئران يحتاج تنشيط الجسم الأصفر إلى هرمون البرولاكتين) . وفي الذكر يعمل LH على تنشيط إفراز هرمون التستسترون (بواسطة خلايا ليديج Leydig cells أو الخلايا البينية interstitial cells) من الخصية .. وتطور الخصائص الجنسية الثانوية في الذكر. وقد يسمى الهرمون في الذكر باسم الهرمون المنبه للخلايا البينية (ICSH) . وحيث أن هرمون التستسترون لازم لنضج الحيوانات المنوية فإن هرمون LH يؤثر بطريقة غير مباشرة على عملية تكوين الحيوانات المنوية . ولأن LH على خلايا ليديج يعتمد على فعل FSH في تكوين (زيادة) مستقبلات LH في هذه الخلايا. متوسط تركيز الهرمون في الدم في الأبقار يتراوح بين ٠,٣-١,٨ ، ١٥-٦٥ ، ٠,٦ نانوجرام/مل خلال فترة ما قبل الشياح ، للشياح ، وأثناء الحمل على التوالي . وكان متوسط التركيز في الإنسان ٢-٤ نانوجرام/مل. ونصف عمر هرمون LH في الدم حوالي ٣٠ دقيقة .

وتوجد هرمونات أخرى جليكوبروتينية تفرز من أماكن غير النخامية ولها نشاط منبه للغدد الجنسية . ومن أمثلتها :

(أ) هرمون سيريوم الفرس الحامل (Pregnant Mare Serum)

(PMS) - مصدره رحم الفرس الحامل .. ويظهر في الدم ابتداء من اليوم ٤٠ بعد الحمل ويستمر في الدم حتى الشهر السادس..وله آثار بيولوجية قريبة من FSH . ولا يظهر في البول.

(ب) الهرمون الكريوني الأسمى المنبه للغدد الجنسية Human

(HCG) Chorionic Gonadotropin - مصدره المشيمة ويظهر في دم وبول السيدات الحوامل بعد أسبوع تقريبا من بداية الحمل ويصل لأعلى مستوى بعدد ثلاثة أشهر من الحمل. ونصف عمره في الدم حوالي ٨ ساعات . وهو مشابه لهرمون LH في تركيبه وفي أثره البيولوجي. ويعمل HCG على تنشيط الجسم الأصفر عند

بداية الحمل .. كما أنه قد يصل إلى دم الجنين وينشط غده الجنسية . وفي الأجنة الذكور ينشط إفراز هرمون التستوسترون من الخصية والذي يعمل على نزول الخصية إلى كيس الصفن قبل الولادة .

٤. البرولاوميلانوكورتين (POMC) Proopiomelanocortin (أي بادئ الميلانوتروبين والكورتيكوتروبين ومخدر المع)

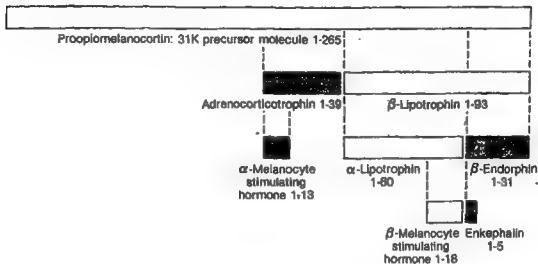
هو بروتين كبير (وزنه الجزيئي ٣١,٠٠٠) عزل من النخامية الأمامية ومن اللص الأوسط. ويحتوي هذا البروتين على سلسلة أحماض أمينية تكون الكورتيكوتروبين ACTH (٢٩ حمض أميني) ، وسلسلة تكون بيتاليوتروبين (β -lipotropin LPH) (٩٣ حمض أميني). بيتاليوتروبين β -LPH قد تنقسم إلى ألفا ليوتروبين α -LPH (٦٠ حمض أميني) وبيتا إندورفين β -endorphin (٣١ حمض أميني). عند النهاية الكربوكسيلية من جزئ α -LPH يوجد جزئ β -MSH (٢٢ حمض أميني في الإنسان و ١٨ حمض أميني في الأنواع الأخرى) . جزئ بيتا إندورفين يحتوي على خمسة أحماض أمينية عند النهاية الأمامية وتكون ميثايلونين - إكتالين methionine-enkephalin ، وهذان المركبان يعملان في الجهاز العصبي كهرمونات مسكنة للألم analgesic في الإنسان (شكل ٤-٤) .

في النخامية الأمامية تعمل الإنزيمات داخل خلايا corticotrophs بفصل جزئ ACTH من برولاوميلانوكورتين (POMC) ، في حين في اللص الأوسط تعمل الإنزيمات بفصل جزئ α -MSH (١٣ حمض أميني) من POMC . وتحرر بقية مكونات POMC مع ACTH أو α -MSH عند طرد الحويصلات المفرزة عن طريق exocytosis (الطرد الخلوي) . ACTH و α -MSH متشابهة في التركيب الكيميائي وتؤثر على النسيج الدهن للهرمون الآخر (أي على الخلايا الصبغية وغدد الأدرينال على التوالي) .

(أ) الهرمون المنبّه لقشرة الأدرينال Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH)

Hormone (ACTH) : هذا الهرمون ينشط قشرة الأدرينال (الغدة الجاركلوية) لإفراز عديد من الهرمونات الإستيرويدية التي تؤثر بدرجة كبيرة على تمثيل الكربوهيدرات والبروتينات electrolytes . وفي معظم الثدييات فإن الأنسجة المنتجة للإستيرويدات تحيط بنخاع الأدرينال وتكون ما يسمى بقشرة الأدرينال . وعند

إزالة النخامية يحدث ضمور لقشرة الأدرينال ويعود نشاطها (ونموها) في الحيوانات عند حقنها بمستخلص النخامية.



شكل (٤ - ٤): مكونات بادئ الميلانوتروبين والكورتيكوتروبين ومخبر المخ (POMC).

وقد تم عزل ومعرفة تركيب هرمون الكورتيكوتروبين ACTH من النخامية. ويخلق ACTH في الخلايا القاعدية basophils في النخامية الأمامية . وخلايا corticotrophs عادة تصبح غير قابلة للصبغة (chromophobic) عند زيادة نشاطها بدرجة كبيرة وزيادة إفراز الحبيبات منها . وهرمون ACTH هو أصغر هرمون بيتيدي في النخامية الأمامية ويتكون من سلسلة واحدة مستقيمة من ٣٩ حمض أميني (وزنه الجزيئي ٤,٥٠٠) . وتوجد اختلافات في التركيب بين الأنواع المختلفة من الحيوانات وذلك بين الأحماض الأمينية عند ٢٤-٣٣ .

ومستوى ACTH في الدم منخفض (حوالي ٠.٠٣ نانوجرام/مل) .. ويزيد المستوى في الصباح عنه في المساء والعكس في الحيوانات الليلية . وتحت ظروف الضغط يرتفع مستوى الهرمون في الدم بدرجة كبيرة في فترة قصيرة ليصل إلى حوالي ٧ نانوجرام/مل في الفئران . ونصف العمر ($T_{1/2}$) لهرمون ACTH في الدم حوالي ٦ دقائق . وقد تم التخليق صناعيا لهرمونات ACTH (1-19) و ACTH (1-24) وهي نشطة بيولوجيا .

الوظائف البيولوجية : (١) الأثر الرئيسي لهرمون ACTH هو تنشيط نمو قشرة الأدرينال وتنشيط تخليق هرموناتها الإسترويدية . هرموني الكورتيكوستيرون corticosterone والكورتيزول cortisol هي الجلوكوكورتيكويدات الرئيسية المنتجة بواسطة قشرة الأدرينال إستجابة للتنشيط بهرمون ACTH وهي هامة في تمثيل الكربوهيدرات . (٢) الأحماض الأمينية الأولى (من ١-١٣) في هرمون ACTH متطابقة مع α -MSH لذا فإن ACTH له نشاط مماثل لـ α -MSH . وعند زيادة إفراز ACTH بدرجة كبيرة (كما في حالة مرض كوشنج أو بعض حالات مرض أديسون) تحدث زيادة تكوين الصبغة hyperpigmentation في الجلد . (٣) في بعض الأنواع من الحيوانات يوجد لهرمون ACTH نشاط محلل للدهون lipolytic (وهذا الأثر يوجد أيضا في α -MSH) . ولأثر ACTH على خلايا قشرة الأدرينال والخلايا الصبغية والنسيج الدهني يتوسطه تنشيط إنزيم AC وتكوين cyclic AMP . (٤) كذلك يوجد ACTH في خلايا عصبية خاصة في المخ حيث يعمل كمنبه عصبى في عمليات لها علاقة بالذاكرة memory ولتعلم learning .

(ب) الهرمون المنبه لخلايا الميلانين Melanocyte-Stimulating Hormone (MSH) : ينقل مع الفص الأوسط للنخامية .

□ □ □

الفص الأوسط للنخامية The Pars Intermedia

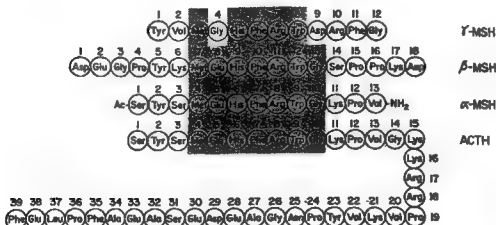
للفص الأوسط للنخامية لا يوجد في الطيور وغير موجود في بعض الثدييات مثل الحوت والفيل .. ويوجد في جنين الإنسان لكن يختفى عند البلوغ . حجم الفص

الأوسط في الزواحف يتناسب طرديا مع مقدرة الحيوان على تغيير اللون مع البيئة الخارجية ، وهو كبير في السحلية lizard التي لها مقدرة كبيرة على التغير في اللون. وفي بعض الثدييات يتناسب حجم الفص الأوسط مع نوع البيئة الخارجية حيث يكبر في الثدييات التي تعيش في بيئة جافة . حقن الفأر بمحلول ملحي مركز hypertonic أو عند تعريضه للجفاف ينتج عنه تضخم في خلايا الفص الأوسط .. مما يشير إلى دور الفص الأوسط في تنظيم الإليكتروليات . والفص الأوسط قليل التمويل الدموي بالمقارنة بأجزاء النخامية الأخرى أو الغدد الصماء عموما .

الهرمونات المنبهة لخلايا الميلانين Melanocyte-Stimulating Hormones (MSH)

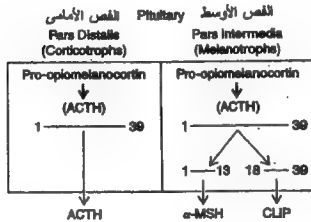
تركيب وتخليق الميلانوتروبين :

هرمون α -MSH وبيتيدات أخرى قريبة له في التركيب (تسمى melanotropins) توجد في النخامية والمخ (شكل ٤-٥). وتؤثر هذه الهرمونات على خلايا حاملة للصبغة (ومنها الخلايا المحتوية على الميلانين melanophores) والتي تعيب اللون في الجلد .



شكل (٤ - ٥): التشابه في التركيب بين α , β , γ - MSH وهرمون ACTH.

فى القوس الأمامى للنخامية يفرز ACTH من خلايا corticotrophs تحت ظروف فسيولوجية خاصة لتنظيم قشرة الأدرينال حيث يفصل من بروأبيوميلانوكورتين pro-opiomelanocortin (POMC). وفى القوس الأوسط توجد إنزيمات داخل الحويصلات المحتوية على POMC وهذه الأنزيمات تحول ACTH إلى α -MSH (الأحماض الأمينية ١-١٣ من جزئ ACTH) والبيتيد المشابه للكورتيكوتروبين corticotropinlike peptide (CLIP) وهى الأحماض الأمينية ١٨ - ٣٩ من جزئ ACTH (شكل ٤-٦). بعد فصل α -MSH يحدث لها amidation (عند النهاية الكربوكسيلية) و acetylation (عند النهاية الأمينية). وتحتوى ACTH و α -MSH و β -MSH على سلسلة بيتيدية مكونة من ٧ أحماض أمينية متشابهة فى الثلاث مركبات (شكل ٤-٥). للميلانوتروبين α -MSH مماثلة للـ ١٣ حمض أميني الأولى فى ACTH، أما β -MSH فيوجد اختلافات فى تركيبها باختلاف الأنواع. ويبلغ تركيز الهرمون بالغدة النخامية نحو ٣٥٠ وحدة دولية/ملليجرام فى الإنسان، ٣٠٠ فى الخيول، ٨٠ فى الماشية، ٣٥ فى الأغنام، ٠,٧ فى الفئران.



شكل (٤ - ٦): POMC تعمل كبدائى لتخليق ACTH فى النخامية الأمامية و α -MSH فى النخامية الخلفية.

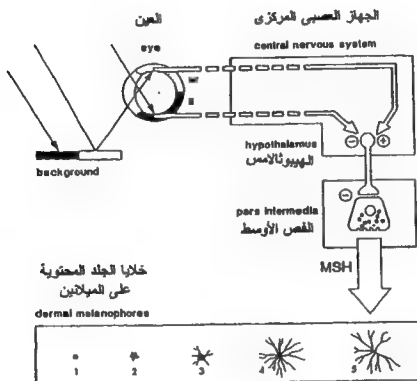
تنظيم إفراز الميلانوتروبين MSH

الهيپوثالامس تلعب دور مثبط على إفراز الميلانوتروبين .. لذا فإن إزالة الصلة بين الهيپوثالامس والقص الأوسط (مثل قطع عنق للنخامية أو غرس القص الأوسط في مكان بعيد عن الهيپوثالامس أو تحضين النخامية معمليا *in vitro*) ينتج عنه زيادة إفراز الميلانوتروبين . الدوبامين (DA) *dopamine* هو العامل الموجود بالهيپوثالامس المسئول عن تثبيط إفراز الميلانوتروبين . وقد وجد أن تحضين القص الأوسط للنخامية (*in vitro*) مع الدوبامين (وكذلك مع الإنفريين أو النورإنفريين) يثبط إفراز الميلانوتروبين .

وفي الحيوانات التي تغير اللون إستجابة للبيئة (لون فاتح أو لون غامق) - عند وجود الحيوان في بيئة داكنة ينعكس ضوء قليل إلى شبكية العين ، وعند وجود الحيوان في بيئة فاتحة ينعكس ضوء أكثر إلى شبكية العين (شكل ٤-٧) . وتستقبل الإشارات الضوئية من البيئة بواسطة العين - ثم تنتقل إلى الخلايا العصبية في الهيپوثالامس حيث توجد خلايا عصبية منتجة لكاتيكولات الأمين (الدوبامين) وخلايا عصبية منتجة للأستيل كولين .. وكلاهما تحدث تشابك عصبى مع الخلايا المنتجة لهرمون MSH في القص الأوسط للنخامية .

وفي البيئة الفاتحة ينشط الضوء إفراز الدوبامين من الهيپوثالامس الذى يذهب إلى القص الأوسط حيث يرتبط مع مستقبلات الدوبامين فى أغشية الخلايا . الدوبامين يجعل خلايا القص الأوسط فى صورة "إثارة الإستقطاب hyperpolarized" وهذا يثبط إفراز الميلانوتروبين وتتحول الحيوانات إلى اللون الفاتح . أما فى البيئة الداكنة فيحدث العكس - قلة الضوء تثبط إفراز الدوبامين من الهيپوثالامس ويحدث "روال الإستقطاب depolarization" فى القص الأوسط وينشط إفراز الميلانوتروبين وتتحول الحيوانات إلى لون غامق. الخلايا المفرزة للأستيل كولين فى الهيپوثالامس تعارض أثر الدوبامين - حيث تمنع إفراز الدوبامين .. وتحدث إزالة الإستقطاب فى الخلايا المفرزة لهرمون الميلانوتروبين وبذا يزداد إفراز الميلانوتروبين . أى يتم إفراز الميلانوتروبين إذا تقلبت الأعصاب المفرزة للأستيل كولين (إزالة الإستقطاب) على مقدره الأعصاب المفرزة للدوبامين (زيادة الإستقطاب المثبطة) . والتوازن بين هذين النوعين المتعارضين يحدل (*modulate*) كمية للميلانوتروبين المفرزة .

عند تحضين نخامية الضفدعة (in vitro) وجد أن الدوبامين و GABA و TRH و CRH ، في حين أن α -MSH و neuropeptide Y (NPY) تثبط إفراز α -MSH ، في حين أن TRH و CRH والسيتوكينين تنشط الإفراز.



شكل (٤ - ٧): الإستجابة الهرمونية - العصبية لتنظيم توزيع الصبغة في الخلايا الصبغية في جلد الضفدعة خلال عملية التكيف مع لون البيئة المحيطة.

الوظائف البيولوجية لهرمون الميلانوتروپين MSH

الوظيفة الرئيسية لهرمون MSH هي تنشيط تكوين صبغة الميلانين في الجلد في معظم أنواع الفقاريات . وفي الثدييات وغيرها من الفقريات توجد الخلايا المحتوية على الصبغة في الطبقات السفلى من البشرة وتسمى هذه الخلايا خلايا الميلانين

melanocytes . وتستعمل هذه الخلايا الحامض الأمينى التيروسين tyrosine وواحد أو أكثر من الإنزيمات (منها إنزيم tyrosinase) لتكوين مركب الميلانين melanin من التيروسين. ويرتبط الميلانين مع أحد التراكييب الخلوية الدقيقة التى عند امتلاكها بالميلانين تسمى "حببة الميلانين melanin granule". وتوجد أنواع مختلفة من الميلانين (بنى - أسود - أحمر) .

وتهاجر حبيبات الميلانين المتكونة تحت تأثير هرمون الميلانوتروبين MSH إلى زوائد الخلايا الشجرية dendrites وتحرر فى الخلايا المحيطة فى البشرة .. حيث تعمل فى الإنسان كسائر ضد الأشعة فوق البنفسجية. خلايا الميلانين فى الشعر توجد فى حويصلات الشعر hair follicles وتسبب صبغ الشعر، وكذلك تسبب صبغ الريش فى الطيور . وتعمل MSH والهرمونات الإستيرويدية مع بعضها أو بالتتابع على إنتاج الميلانين فى خلايا الميلانين فى الحويصلات لإعطاء الشعر لوانه المميزة. وتحدث تغيرات موسمية فى نشاط الخلايا للصبغية لتساعد الحيوان على التوافق مع التغيرات فى الظروف البيئية .

والتغيرات المورفولوجية فى اللون تنتج من التغيرات فى عدد الخلايا الصبغية ومقدورها على تكوين الصبغة فى الجلد . فمثلا الضفادع تغير لونها حسب التغيرات فى لون البيئة المحيطة عندما تحدث لفترة طويلة ، كذلك تتغير عدد خلايا الميلانين فى بشرة هذه الحيوانات بدرجة كبيرة. وقد وجد ارتفاع فى مستوى α -MSH فى دم الضفادع فى بيئة داكنة عنه فى بيئة فاتحة اللون . وينظم هذا التغير المورفولوجى فى اللون بواسطة الميلانوتروبين - ويظهر تضخم وزيادة فى عدد خلايا الميلانين استجابة للهرمون . الفص الأوسط من النخامية غير موجود فى الطيور أو فى الإنسان البالغ ، لذا فمن المحتمل أن بعض خلايا pars distalis فى الفص الأمامى تخلق وتفرز α -MSH . والخلايا الصبغية فى الإنسان لها المقدرة على الإستجابة لهرمون MSH - فعند تكرار حقن α -MSH فى الأشخاص داكنى اللون يزداد تكوين الصبغة فى الجلد بعد أيام قليلة . تكوين الصبغة فى جلد الإنسان تتحكم فيها عوامل وراثية .. وطاقة الشمس تؤثر مباشرة وتزيد نشاط تكوين الصبغة فى الخلايا الصبغية. كذلك فيتامين D_3 الذى يتكون فى الجلد إستجابة لأشعة الشمس قد ينشط تكوين الصبغة مباشرة أو تآزريا مع هرمونات أخرى فى الجسم .

كثير من الفقريات ذات الدم البارد (الأسماك - البرمائيات - والزواحف) تتكيف بسرعة للون البيئة الخارجية التي تعيش فيها - فبعضها (مثل الحرياء chameleon) تستطيع تغيير اللون من الأخضر الفاتح إلى البني الغامق في دقائق قليلة عند نقلها من مكان فاتح اللون إلى مكان غامق اللون . وهذا التغير السريع في اللون لا يتضمن تغيير في كمية الصبغة في الجلد بل يتضمن تغيرات في شكل الخلايا الملونة في الجلد (إنتشار أو تجمع) (شكل ٤-٨) .

تجمع الصبغة

إنتشار للصبغة



شكل (٤ - ٨): إنتشار وتجمع الصبغة في الخلايا الصبغية إستجابة لهرمون MSH أو البيئة المحيطة في الحيوانات ذات الدم البارد.

وبجانب الأكثر الرئيسي لهرمون الميلانوتروبين في تنظيم التغيرات في اللون .. توجد وظائف أخرى للهرمون:

١. إفراز هرمون النمو: حقن MSH- α في وريد الأطفال الصغيرة الحجم (قبل البلوغ) سبب إفراز فوري لهرمون النمو . كذلك فإن حقن MSH- α ينشط للنمو في لجنة القتران المنزوع منها التخامية وهي في الرحم. أي أن MSH- α ينشط إفراز هرمون النمو ، بجانب أن له أثر مباشر في تنشيط النمو في الجنين .

٢. إفراز هرمون الألدوستيرون : MSH- β (جزء من بيتا ليبوتروبين - β -LPH) تنشط إفراز الألدوستيرون من قشرة الأدرينال - حيث تعمل عن طريق

مستقبل على أغشية خلايا قشرة الأدرينال مستقل عن المستقبلات التي تستجيب لـ ACTH أو انجيوتنسين- α II. وتشير البحوث إلى أن α -MSH و β -MSH و LPH قد تنظم إنتاج الألدوستيرون من الأدرينال .

٣. **التنظيم الحرارى :** الميلانوتروبين قد تشارك فى التنظيم المركزى لدرجة حرارة الجسم والحمى. تسبب كل من α -MSH و ACTH انخفاض درجة حرارة الجسم hypothermia عند حقنها فى بطينات المخ فى الأرنب ، وكانت الاستجابة متناسبة مع الجرعة المعطاة .

٤. **أثر MSH على السلوك (Behavior) :** الميلانوتروبين (MSH) يؤثر على نشاط الجهاز العصبى المركزى فى حيوانات التجارب وفى الإنسان - وهذه تشمل الإثارة arousal ، زيادة الدافع motivation ، طول فترة الانتباه ، الذاكرة ، وزيادة القدرة على التعلم . α -MSH والبيبتيدات المشابهة قد تعمل كناقل عصبى أو معدل عصبى داخل المخ . ومن المحتمل إمكان إستعمال هذه البيبتيدات لتحسين المقدرة على تأقلم الجهاز العصبى ومعارضة الإضطرابات فى الإدراك المرتبطة بالتقدم فى العمر .

الميلانوتروبين أثناء الحمل :

فى فترة للحمل تصبغ الحلقة (areola) حول حلمة الثدي nipple فى أنثى الإنسان بلون دكن - وتزداد بدرجة كبيرة فى الثلث الأخير من الحمل ونقل تدريجيا بعد الولادة. زيادة الصبغة قد يكون سببه ارتفاع مستوى α -MSH فى الدم .. وربما أيضا ارتفاع مستوى الهرمونات الجنسية الإستيرودية التى لها القدرة على تكوين الصبغة فى بعض الأنواع . ويزداد مستوى MSH فى الدم والبول فى فترة الحمل - ومصدره غالبا الجنين حيث من المعتقد أن نخامية الجنين (وليس نخامية الإنسان البالغ) تنتج α -MSH . وتشير بعض الأبحاث إلى إحتمال زيادة نشاط الفص الأوسط للأنثى الحامل .

تسود α -MSH و CLIP خلال الفترة الجنينية فى الإنسان والقرود وتختفى عند البلوغ، كذلك فإن الإندورفين (β -endorphin) تسود خلال الفترة الجنينية مما يشير إلى قيام هذه المركبات بدور فسيولوجى فى الجنين . MSH المفرز من الجنين (أو من المشيمة) قد يعمل كمنبه لتنشيط الأدرينال فى الجنين . وتحتوى قشرة الأدرينال

فى جنين الإنسان على ما يسمى "بالمنطقة الجنينية fetal zone" وحجمها كبير فى الجنين وتضم بعد الولادة .. حيث تتضخم للطبقة الخارجية من القشرة لتكوين طبقة القشرة المستديمة . والمنطقة الجنينية تستجيب لـ α -MSH (بدلا من ACTH) ، فى حين تستجيب منطقة القشرة المستديمة لـ ACTH (بدلا من α -MSH) . وقرب الولادة يزداد إنتاج ACTH بدرجة كبيرة بالمقارنة بالبيبتيدات الصغيرة مثل α -MSH و CLIP . كذلك يحدث قبل الولادة فى بعض الأنواع مثل الأغنام زيادة إفراز الكورتيزول من قشرة الأدرينال فى الجنين - وهذا يساعد على الولادة حيث أن حقن ACTH أو الكورتيزول فى النصف الثانى من الحمل فى الأغنام يسبب ولادة قبل الأوان (premature) . أى أن الآلية التى تتحكم فى الولادة هى "التحول فى تخليق بيبتيدات النخامية من إنتاج α -MSH فى الفص الأوسط إلى تخليق ACTH فى النخامية الأمامية" - وبالتالي إنتاج الكورتيزول بواسطة قشرة أدرينال الجنين المستديمة .

ومستويات البيتا إندورفين β -endorphins (مواد منتجة داخل الجسم تشبه المورفين Endogenous morphinelike substances) أكثر فى نخامية الجنين عنها فى نخامية الإنسان البالغ . ويستنتج بعض الباحثين أن عملية الولادة تتضمن صدمات ميكولوجية شديدة للجنين ولذا يحتاج إلى تقليل الإحساس بهذه الصدمات عند الولادة .. ووجود الإندورفين فى البلازما عند الولادة قد يساعد على حماية الوليد من هذه الصدمات . وقد وجد كذلك أن CRH ينشط إفراز كل من ACTH و α -MSH مما يشير إلى أن α -MSH يلعب دورا فى الاستجابة الفسيولوجية للضغط stress.

آليات عمل الميلانوتروبين MSH :

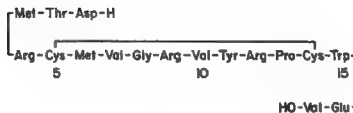
الميلانوتروبين MSH يسبب انتشار حبيبات الميلانين فى الزوائد الشجرية فى الخلايا الملونة. ويعتبر Cyclic AMP هو الرسول الثانى فى فعل MSH - حيث أن MSH تزيد تركيز cyclic AMP فى خلايا جلد الضفدعة .. وأن cyclic AMP (أو الثيوفيلين) تسبب انتشار حبيبات الميلانين .

كذلك فإن الإبينفرين والنورإبينفرين تسبب انتشار حبيبات الميلانين فى الخلايا الملونة . والمستقبلات الأدرينرجية β (β -adrenergic receptors, β -AR) تتوسط لثر كاتيكولات الأمين على انتشار حبيبات الميلانين - وهذه المستقبلات مختلفة عن

مستقبلات α -MSH . المستقبلات الأدرينرجية ألفا α -AR تعارض أثر الميلانوتروبين أو الأثر على β -AR لإنتشار حبيبات الميلانين - حيث أن تنشيطها بواسطة كاتيكولات الأمين تسبب تجميع الصبغة (فقد اللون) في الحيوانات ذات الدم البارد .. وهذه المعارضة سببها أن تنشيط α -AR يسبب نقص تكوين cyclic AMP. البروستاجلاندينات كذلك تسبب إنتشار حبيبات الميلانين في الخلايا الصبغية في الأسماك والبرمائيات.

الهرمون المسبب لتجميع صبغة الميلانين Melanin-Concentrating Hormone (MCH)

عديد من الفقرات الدنيا تظهر التغيرات في اللون عن طريق تنظيم مزدوج بواسطة هرمونين من النخامية مضادة لبعضها : هرمون α -MSH يسبب إحداء اللون الداكن في الجلد في عديد من الحيوانات عن طريق تنشيط إنتشار حبيبات الميلانين داخل خلايا الميلانين؛ وهرمون MCH مضاد لهرمون α -MSH ووجد في نخامية الأسماك (عام ١٩٥٥) وتم عزله منها وعرف تركيبه (١٧ حمض أميني) (شكل ٤-٩) .



شكل (٤ - ٩): التركيب الكيميائي لجزئ الهرمون المسبب لتجميع صبغة الميلانين (MCH) في الأسماك.

ويسبب هذا الهرمون فقد للون في الجلد عن طريق تجميع حبيبات الميلانين داخل خلايا الميلانين عند حقه في الأسماك - وهو فعال عند تركيزات منخفضة .. وخلق مشابهاة له ويؤثر في جميع الأنواع من الأسماك . كذلك وجد MCH فى بعض الثدييات حيث وجد فى هيبوثالامس الفأر (rat-MCH (rMCH ويتكون من ١٩ حمض أميني . وقد وجد MCH فى المخ والنخامية فى عديد من الفقريات.

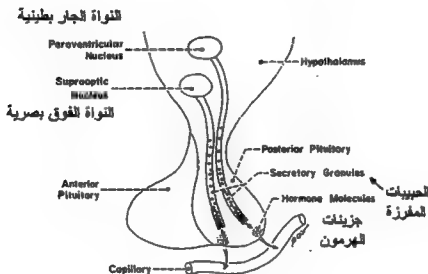
وأوضحت للتجارب أن MCH يثبط إفراز ACTH من نخامية الفأر (in vitro) ويثبط إفراز MSH من نخامية الأسماك (in vitro) - مما يشير إلى أن MCH هرمون ببتيدي عصبي يعمل كهرمون منبه للنخامية hypophysiotropic factor .



هرمونات النخامية العصبية (الخلفية) Neurohypophysial Hormones

النخامية الخلفية منشأها عصبي (neural ectoderm) - وتتكون من نهايات ألياف عصبية وأوعية دموية .. وتحتوى كذلك على مكونات خلوية تسمى pituicytes ووظائفها غير معروفة . يحدث إتلاف lesion فى مناطق خاصة فى الهيبوثالامس يؤدي إلى تحلل القص العصبى للنخامية وإضطراب فى إتران الماء . والخلايا العصبية فى القص العصبى منشأها زوجين من الأنوية فى الهيبوثالامس وهى الأنوية الفوق بصرية (supraoptic nuclei (SON والأنوية الجنب بطونية paraventricular nuclei (PVN (شكل ٤-١) . وتحتوى هذه الخلايا للعصبية على مواد قابلة للصيغ تسهل تتبع طريقها من أنوية الهيبوثالامس من خلال السبروز الوسطى (median eminence (ME) .. ومنه إلى عنق النخامية العصبية القمعى infundibular stalk . وتتكون المواد القابلة للصبغة من حبيبات تحتوى على هرمونات النخامية الخلفية" - وتسمى هذه الحبيبات الكبيرة بالحبيبات الإفرازية العصبية neurosecretory granules . والنخامية العصبية فى الفقريات تعتبر تشريحا كعضو لتخزين منتجات تخليق خلايا عصبية . نهايات الألياف العصبية (الموجودة بالنخامية الخلفية) تقوم بإفراز محتوياتها فى مجرى الدم لتعمل كهرمون عصبي (neurohormone) . ومن الجدير بالذكر أن فرع neuroendocrinology

(دور المخ في تنظيم الغدة النخامية وغيرها من الغدد الصماء) فسي الفقرات بدأ بدراسة النخامية العصبية وهرموناتها .

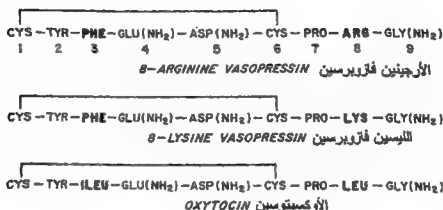


شكل (٤-١٠) : تخليق وإفراز هرمونات النخامية العصبية.

تخليق وتركيب هرمونات النخامية العصبية

يوجد ببطينين في الفص العصبى فسى معظم الثدييات وهما الأوكسيتوسين oxytocin (OT) ، والأرجنين فازوبرسين agrinine vasopressin (AVP) الذى يسمى كذلك الهرمون المضاد لإخراج البول (ADH) (شكل ٤-١١) . وهذه الهرمونات متقاربة فى التركيب لكن لها أدوار فسيولوجية مختلفة . وتتكون هذه الهرمونات من ٩ أحماض أمينية ملتقة فى شكل حلقة لوجود رابطة ثنائية الكبريت عند أماكن (١ ، ٦) فى الجزء - مع وجود سلسلة جانبية من ٣ أحماض أمينية، والوزن الجزيئى لهذه الهرمونات حوالى ١,٠٠٠. ويختلف الأرجنين فازوبرسين عن الأوكسيتوسين فى إحتوائه على phenylalanine و arginine عند أماكن (٣ ، ٨) فى الجزء على التوالي .. ولذا يسمى الأرجينين فازوبرسين arginine vasopressin . وتوجد أنواع أخرى من هذه المركبات فسى

النخامية العصبية للفرقات الغير ثنائية - وهرمون الأرجينين فازوتوسين **arginine vasotocin (AVT)** يحتوى على حلقة مماثلة لهرمون الأوكسيتوسين وسلسلة جانبية مماثلة لهرمون الأرجينين فازوبرسين .



شكل (٤ - ١١): التركيب الكيميائى لجزيئات هرمونات النخامية العصبية (الاختلافات فى السلاسل الببتيدية موضحة بحروف ثقيلة).

وتخلق هرمونات النخامية العصبية فى أجسام خلايا عصبية تقع فى الهيبوثالامس، ثم تنتقل إلى للنخامية العصبية (عن طريق محاور هذه الخلايا) حيث تخزن . وفى الثدييات والطيور والزواحف تقع أجسام هذه الخلايا فى زوج من SON وزوج من PVN (شكل ٤- ١٠) . للنواة فوق البصرية SON تمود فيها الخلايا المخلفة للأرجينين فازوبرسين أما للنواة الجنب بطنية PVN فتسود فيها الخلايا المخلفة للأوكسيتوسين . وتخلق هذه الهرمونات فى الهيبوثالامس حتى ظهورها فى الفص العصبى للنخامية يتم فى حوالى ساعتين . ويوجد كل هرمون على صلة وثيقة ببروتين كبير اسمه النيوروفيزين (NP) **neurophysin** الذى يوجد منه نوعان: **oxyphysin** (OT-NP) و **pressophysin** (AVP-NP) وهما ينتجان أولا

فى صورة بادئات الهرمون **prohormones** . وتنشيط تكوين النيوروفيزين يسبب أيضا تثبيط تكوين الهرمون المرتبط به . وتعمل النيوروفيزين كبروتين ناقل لهرمونات النخامية العصبية ، وتفرز إلى الدم مع الهرمون إستجابة لتنشيط فسيولوجى .

كل من الأرجينين فازوبرسين والنيوروفيزين توجد فى حبيبات المحاور العصبية المتصلة مع الدورة للبابية النخامية **hypophyseal portal system** . وتفرز هذه الببتيدات فى الدم البابى وتوجد بتركيزات عالية به مما يشير إلى إحتمال قيام الأرجينين فازوبرسين بدور فى تنظيم وظائف النخامية الأمامية . كذلك تفرز هرمونات النخامية العصبية فى السائل المخى الشوكى **cerebrospinal fluid** وقد يكون لها أهمية فى تنظيم انتران الإليكتروليات فى السائل المخى الشوكى .

آليات إفراز هرمونات النخامية العصبية

ينشط إفراز الأوكسيتوسين أو الأرجينين فازوبرسين من النخامية العصبية بواسطة مستقبلات الحس **sensory receptors** فى الندى أو فى الجهاز الوعائى على التوالى . وتصل الأعصاب الواردة (**afferents**) عن طريق الحبل الشوكى إلى أجسام الخلايا العصبية المفرزة (**NSC**) **neurosecretory cells** التى تقع فى **PVN** و **SON** ويحدث بينهما تشارك عصبى . ويصل إلى الخلايا العصبية المفرزة (من المخ الأوسط) نوعان من الاتصالات : اتصالات منشطة (**cholinergic**) ، واتصالات مثبطة (**noradrenergic**) . فمثلا تكمير الخلايا العصبية المثبطة فى ساق المخ فى الأرنب بسبب زيادة مستوى **AVP** وبالتالي ارتفاع ضغط الدم .

والناقل العصبى المنشط المفرز من الخلايا العصبية الواردة يؤثر على الخلايا العصبية المفرزة (**NSC**) ويسبب إزالة استقطاب **depolarization** لأغشية هذه الخلايا . ومن الممكن تسجيل جهود الفعل **action potentials** فى الخلايا العصبية المفرزة فى النواة القوق بصرية والنواة الجنب بطينية . وفى الغالب فإن الخلايا المفرزة للأرجينين فازوبرسين يحدث بها تحرر نظمى (**rhythmic**) للهرمون ويزداد بزيادة الضغط الأسموزى . أما الخلايا المفرزة للأوكسيتوسين فيحدث بها تحرر مستمر وبطريقة عشوائية . وتنتشر إزالة الاستقطاب من أجسام الخلايا العصبية المفرزة على طول محاور المسار الهيبوثالامى للنخامية **hypothalamo-hypophyseal tract**

إلى نهاية محاور الخلايا العصبية في النصف العصبى . وتشترك أيونات الكالسيوم فى عملية الإفراز عن طريق الطرد الخلوى exocytosis للحبيبات العصبية الإفرازية.

أولاً: هرمون الأوكسيتوسين (OT) Oxytocin

الوظائف البيولوجية : الأوكسيتوسين يعمل فقط خلال لوفات محددة فى الدورة التناسلية للأنثى البالغة (كلمة oxytocin تعنى ينشط الولادة) .

١. طرد اللبن Milk Let-down : يعمل الأوكسيتوسين على تنظيم طرد اللبن بعد الولادة . وعملية الرضاعة تنشط نهايات الأعصاب الحسية لتي تقع فى حلمات الثدي - وتوصل الألياف الواردة هذه المنبهات إلى النخاعية العصبية عن طريق الحبل الشوكى والهيوثالامس . تنشيط المخ الأوسط حصى فى الحيوانات المخدرة ينتج عنه طرد اللبن - وبالعكس فإن إحداث إتلاف lesion فى النواة الجنب بطينية فى الحيوانات المفروزة لبن ينتج عنه نقص كبير فى كمية اللبن المفرز من الغدة الثديية . والخلايا العصبية المفروزة للأوكسيتوسين يحدث بها نشاط كهربائى لمدة ١٠-١٢ ثانية قبل طرد اللبن. الأوكسيتوسين المفرز من النصف العصبى للنخاعية ينشط انقباض الخلايا العضلية الطلائية myoepithelial cells المحيطة بحويصلات الغدة الثديية (الحويصلات اللبنية). وانقباض الخلايا العضلية الطلائية يسبب زيادة الضغط داخل الغدة الثديية وطرد اللبن من الحويصلات alveoli (أى إنقباضها) ، فى حين تتمتع للقنوات اللبنية ducts ويمر اللبن إلى الخارج خلال الحلمات (كما أن الأوكسيتوسين ينشط إفراز اللبن من أنسجة الغدة الثديية in vitro).

٢. انقباض الرحم Uterine Contraction : تستعمل الأوكسيتوسين (OT) لسنوات عديدة لإحداث الولادة عند نهاية الحمل فى أنثى الإنسان . كذلك يسبب الأوكسيتوسين انقباض عضلات الرحم myometrium (in vitro) . ويوجد الأوكسيتوسين فى دم الأم طوال فترة الحمل لكن تركيزه فى الدم يزداد فقط أثناء المراحل الأخيرة من عملية الولادة labor وليس قبل ذلك .

الإستروجينات تزيد عدد مستقبلات الأوكسيتوسين فى عضلات الرحم وبالتالى تزيد حساسية عضلات الرحم لهرمون الأوكسيتوسين. البروجيستيرون (مضاد للإستروجين) يبطئ ظهور مستقبلات الأوكسيتوسين ، لذا فإن هرمون البروجيستيرون

يساعد على إبقاء الحمل لثقة حساسية عضلات الرحم للأوكسيتوسين. ويحدث نقص فى تخليق البروجسترون قرب نهاية الحمل وتسبب زيادة نسبة الإستروجين/البروجسترون وهذا يزيد بطريقة غير مباشرة مستقبلات الأوكسيتوسين قرب الولادة . أى أن الولادة يسبقها زيادة هائلة فى "عدد مستقبلات الأوكسيتوسين" فى عضلات الرحم وبالتالي زيادة حساسية عضلات الرحم لهرمون الأوكسيتوسين ، وكذلك زيادة تركيز الأوكسيتوسين" فى الدم أثناء الولادة . وتزداد مستقبلات الأوكسيتوسين فى أنسجة الغدة الثديية تدريجيا خلال فترة الحمل ، لكن تصل إلى أقصاها خلال إنتاج اللبن lactation .

٣. إخصاب البويضات Fertilization : يزداد مستوى الأوكسيتوسين فى

الدم أثناء الإثارة الجنسية فى الذكور والإناث - ويزداد بدرجة كبيرة أثناء قمة الإثارة orgasm (فى الإناث) وقنف السائل المنوى ejaculation (فى الذكور) . ويعلمب الأوكسيتوسين دورا هاما فى فسيولوجيا الإستجابات الجنسية بتسهيل إنقباض العضلات الملساء فى رحم ومهبل الأنثى .. كذلك بزيادة إنقباض الأنسجة العضلية الجنسية الملساء فى الذكر (الحريصلات المنوية .. إلخ) . لذا فإن الأوكسيتوسين ينشط إنتقال كل من الحيوانات المنوية والبويضات وبالتالي فرص عملية الإخصاب . وإنتقال الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلى للأنثى إلى مكان الإخصاب فى قناة المبيض يحدث فى حوالى ٢-٣ دقائق وهذه الفترة غير كافية لوصول هذه الإسبرمات عن طريق حركتها التقدمية . وسرعة إنتقال الإسبرمات (حتى الغير نشطة أو الميتة) قد يكون سببها إنقباض العضلات الملساء فى الرحم نتيجة إفراز الأوكسيتوسين من النخامية العصبية عند التنبيه الميكانيكى للمهبل أثناء التزاوج (بجانب ذلك فإن البروستاجلاندينات الموجودة بكميات كبيرة فى السائل المنوى قد تعمل على تنبيه إنقباض الرحم بعد التزاوج) .

٤. سلوك الأمومة Maternal Behavior: حقن الأوكسيتوسين فى

البطين الجانبى للمخ لإثبات الفئران (التي لم تزل منها المياض ولم تلحق) أظهر عليها سلوك الأمومة تجاه فئران صغيرة متبناة (foster pups) - فى حين أن إعطاء محلول ملحي فسيولوجى أو الأرجينين فازوبرسين لم تحدث نفس الأثر . الإسترايول (E₂) لازم لإحداث سلوك الأمومة بواسطة الأوكسيتوسين - بإعطاء الأوكسيتوسين فى إناث الفئران المزال منها المياض لا يسبب إحداث سلوك الأمومة .. لكن إعطاء

الأوكسيتوسين بعد إعطاء الإستراديول لهذه الحيوانات يحدث سلوك الأمومة الكامل. وينشط الإستراديول سلوك الأمومة عن طريق زيادة "مستقبلات الأوكسيتوسين" فى المخ" أو زيادة "إفراز الأوكسيتوسين" أو كليهما. ويزداد مستوى الأوكسيتوسين فى الدم وفى سوائل المخ والحبل الشوكى بدرجة كبيرة قرب الولادة . ويقال لسلوك الأمومة عند حقن أجسام مضادة للأوكسيتوسين.

٥. التأثير على وظائف الغدة النخامية الأمامية : الأوكسيتوسين يثبط أنسر CRH على تنشيط إفراز ACTH ، لذا يلعب دورا فى الإستجابة للضغط فى الإنسان . كذلك يلعب الأوكسيتوسين دور فسيولوجى هام كمنشط لإفراز السيروتونين خصوصا فى فترة الرضاعة .

٦. تنظيم السلوك الغذائى : حقن الكوليمستوكينين cholecystokinin (CCK) فى الفئران يثبط تناول الغذاء . وقد وجد CCK فى الخلايا العصبية المنتجة للأوكسيتوسين (النواة الجانبية فى الهيبوثالامس) حيث يقوم بتنشيط إفراز الأوكسيتوسين فى الدم . وإستئصال النواة الجانبية يؤدى إلى الشراهة فى الأكل hyperphagia والسمنة فى الفئران . وهذه الملاحظات تشير إلى أن نواة الهيبوثالامس هذه تلعب دورا هاما فى تنظيم السلوك الغذائى - وأن كلا من الأوكسيتوسين والكوليمستوكينين CCK تشترك فى هذا التنظيم (تنشيط تناول الغذاء).

مما سبق فإن الأوكسيتوسين يساعد على الحفاظ على النوع كما يلى : المساعدة على قذف السائل المنوى فى الذكور ؛ تسهيل وصول الحيوانات المنوية من مكان التلقيح (المهبل) إلى مكان الإخصاب (قناة المبيض) ؛ تسهيل عملية الولادة ؛ إحداث سلوك الأمومة ورعاية للصغار ؛ المساعدة على إزال اللبن لتغذية الصغار.

تنظيم إفراز الأوكسيتوسين : يوجد الهرمون فى الدم بتركيزات منخفضة يصعب قياسها - لكن يرتفع تركيزه أثناء التزاوج وأثناء عملية الولادة وإدرار اللبن .. فى الأبقار يكون تركيزه فى الدم قبل الحليب ٢,٣ ميكرو وحدة/مل ويصل إلى ٤٠٠ ميكرو وحدة/مل أثناء الحليب ثم يعود إلى ٤ ميكرو وحدة/مل بعد ٥ دقائق من نهاية الحليب . (١) أثناء الولادة يصل الأوكسيتوسين إلى أعلى مستوى عند وضع الجنين وطرد المشيمة . كذلك تنشيط المهبل أثناء الولادة أو أثناء التزاوج ينشط إفراز الأوكسيتوسين. (٢) تنشيط حلمة الثدي أثناء الرضاعة تنشط إفراز الأوكسيتوسين

وتتسبب طرد اللبن . (٣) المنبهات الحسية الأخرى مثل سماع وريضة الصغار (الرضيعة) تنشط إفراز الأوكسيتوسين - في حين أن الخوف والفزع تنبسط إفراز الأوكسيتوسين وبالتالي نزول اللبن .. بجانب ذلك فإن هرمون الإنفجرين (E) المفرز في حالة الخوف يعارض أثر الأوكسيتوسين على الغدة الثديية ، ولذا فيجب تجنب إثارة الحيوانات عند إجراء عملية الحليب . (٤) هرمونات الإستروجين (E_2) تزيد مستوى هرمون الأوكسيتوسين في النخامية الخلفية في الفأر (أي تخليقه في PVN) وتسهل إفراز الأوكسيتوسين في الدم .

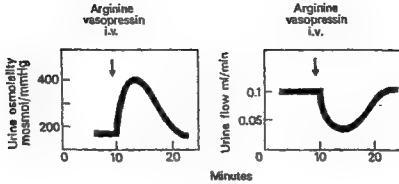
□ □ □

ثانيا: هرمون الفازوبرسين (Arginine Vasopressin (AVP أو الهرمون المثبط لإخراج البول Antidiuretic Hormone (ADH)

الوظائف البيولوجية : يقوم هرمون ADH بوظائف هامة طوال الحياة في الأفراد من كلا الجنسين. وتنلخص هذه الوظائف في :

١. **إحتجاز الماء Water Retention:** هرمون ADH (AVP) في التركيزات الموجودة عادة في الدم تحدث تأثيراتها الرئيسية على الكلية حيث تقلل كمية البول وتزيد تركيزه (شكل ٤-١٢) - ويسمى أثر الهرمون على الكلية لمنع فقد الماء عن طريقها "التأثير المضاد للتبول antidiuretic effect" . والهرمون يؤثر على الجزء الأخير من الأنبابيب الكلوية (distal tubules) والأنابيب المجمعة وتزيد نفاذيتها للماء وإعادة إمتصاصه في الدم - وبالتالي يقل فقد الماء في البول (الجمل حيوان صحراوي وأكثر حساسية لهذا الهرمون عن الإنسان) .

٢. **تنظيم حجم وضغط الدم :** التغيرات في حجم وضغط الدم تؤثر على إفراز ADH (الأرجينين فازوبرسين) - وتأثير هذه التغيرات تحدث عن طريق أعصاب واردة إلى الهيپوثالامس من مستقبلات الضغط baroreceptors في الأذين الأيسر للقلب وقوس الأورطي aortic arch والجيب السباتي carotid sinus . فنقص حجم أو ضغط الدم يزيد إفراز ADH الذي يعمل على زيادة إعادة إمتصاص الماء وبالتالي إعادة حجم وضغط الدم إلى المستوى الطبيعي .



شكل (٤ - ١٢): أثر حقن الفازوبرسين (AVP) على إنقاص حجم البول وزيادة تركيزه.

٣. التأثير على وظيفة النخامية الأمامية : في القرد يوجد الأرجينين فازوبرسين (ADH) بتركيزات عالية في الدم البابي للنخامية الأمامية . ويزداد تركيز الأرجينين فازوبرسين والنوروفيزين (وليس الأوكسيتونين) في البروز الوسطى ME في الفأر بعد إزالة غدة الأدرينال - وسبب الزيادة هو نقص الجلوكوكورتيكويدات . ومعروف عن الأرجينين فازوبرسين أنه ينشط إفراز ACTH (وبالتالي الجلوكوكورتيكويدات من الأدرينال) في الإنسان والفأر . ويلعب AVP دوره في تنشيط إفراز ACTH عن طريق زيادة فعالية CRH في إفراز الهرمون . كذلك يؤثر الأرجينين فازوبرسين على خلايا النخامية لتنشيط إفراز الثيرونروبين TSH (مماثل في نشاطه لهرمون TRH) .

٤. أثر الهرمون على السلوك : يلعب AVP دورا في السلوك ، وينشط الذاكرة والقدرة على التعلم . وقد ينتقل الهرمون مباشرة من النخامية العصبية إلى المخ (في اتجاه مضاد) - أو قد يفرز من خلايا عصبية في المخ حيث يعمل كناقل عصبي أو محلل عصبي (neuromodulator) .

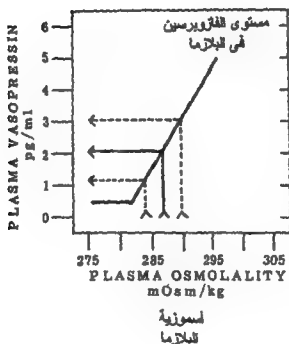
تنظيم إفراز ADH (AVP)

كمية الماء بالجسم هي المنظم الرئيسي لإفراز الفازوبرسين - لذلك يلاحظ أن تركيزه في دم الإنسان العادي ١-٣ بيكوغرام/مل، وعند العطش يصل إلى ٩-١٢ بيكوغرام/مل. أما عند حدوث نزيف فيصل إلى أقصى مستوى حوالى ١٤٠٠ بيكوغرام/مل. ويمكن تلخيص أهم العوامل المنظمة لإفرازه كالآتي :

١. أسموزية البلازما : أسموزية البلازما لها دور هام فى تنظيم إفراز ADH - فعند حقن كميات صغيرة من محلول زائد الأسموزية فى الشريان القاروتيد (المبائى) فى الكلب يحدث فوراً نقص فى إدرار البول. وفى الأشخاص الطبيعيين فإن الخلايا المثبتة للأسموزية osmostat تنشط إفراز (الأرجينين فازوبرسين) ADH إلى مستويات غير محسوسة عند إنخفاض أسموزية البلازما إلى (280 m Osm/kg) أو أقل. وعند الإرتفاع عن هذا التركيز يزداد إفراز AVP حتى يصل أقصى إفراز للفازوبرسين عند وصول أسموزية البلازما إلى حوالى (295m Osm/kg) (شكل ٤-١٣). والتغيرات فى أسموزية البلازما بمقدار بسيط (مقدار ١%) تسبب زيادة أو إنخفاض مستوى الفازوبرسين فى البلازما - مما يشير إلى أن "مستقبلات الأسموزية osmoreceptors" حساسة بدرجة كبيرة للتغيرات فى تركيز الإليكتروليتات فى البلازما. ومستقبلات الأسموزية تظهر تخصص لبعض الأملاح حيث تستجيب لتركيزات عالية من الصوديوم والسكرور (وليس اليوريا أو الجلوكوز) وينتج نقص التبول antidiuresis. أكثر من ٩٠% من أسموزية البلازما سببها الصوديوم والأيونات المرتبطة به لذا فإن مستقبلات الأسموزية تعمل لقياس وضبط التغيرات فى تركيز الصوديوم. تناول كلوريد الصوديوم عن طريق الفم يقلل محتوى الفازوبرسين فى SON (PVN) وليس له تأثير على محتوى الفازوبرسين فى البروز الوسطى ME.

٢. نقص حجم الدم : ينشط إفراز الفازوبرسين - ولا تحدث زيادة معنوية فى مستوى الفازوبرسين فى البلازما فى الفئران إلا بعد حدوث نقص فى حجم الدم إلى أكثر من ٨% . كذلك فى الإنسان يزداد إفراز الفازوبرسين عند حدوث نزيف hemorrhage ونقص متوسط للضغط الشرياني .

٣. عوامل هرمونية : بعض الهرمونات مثل: الألدوستيرون-٢
angiotensin II ، الإنفرين ، الكورتيزول ، الهرمونات الجنسية الإستروينية
(الإستروجين والبروجسترون) تنشط إفراز الفازوبرسين . هذا الأثر للهرمونات
الجنسية قد يفسر زيادة الاحتفاظ بالموائل fluid retention الذى تحدث فى الجزء
الأخير من الدورة الشهرية .



شكل (٤ - ١٣): أثر التغيرات القليلة فى أسموزية البلازما على مستوى
الفازوبرسين (AVP) فى الدم .

٤. عوامل عصبية : بعض العوامل مثل الألم نتيجة الجراحة ، والغثيان
nausea والقيء vomiting تسبب زيادة واضحة فى إفراز الفازوبرسين . كذلك
زيادة الحرارة الجوئية تنشط الإفراز (قبل أن تسبب أى تغير فى أسموزية البلازما) .

٥. بعض العقاقير : النيكوتين nicotine والمخدرات opiates تنشط إفراز ADH (AVP) ؛ في حين أن الكحول (ethanol) يثبط الإفراز ويزيد حجم البول .

ثالثا : هرمون الأرجينين فازوتوسين

Arginine Vasotocin (AVT)

يوجد الأرجينين فازوتوسين في الفقريات الغير ثنوية مثل : الطيور والزواحف والبرمائيات والأسماك، وبعض وظائفه البيولوجية هي :

١. السلوك الجنسي : حقن الأرجينين فازوتوسين في بططن المخ يحدث النشاط الجنسي (العناق) في ذكور سمندل الماء - ويمكن منع هذا الأثر باستعمال "عامل مضاد antagonist" لهرمون الأرجينين فازوتوسين أو باستعمال "جسام مضادة antibodies" للهرمون . وغرس بعض هرمونات الغدد الجنسية الإستيرودية في مخ ذكور السمندل المخصبة يحافظ على النشاط الجنسي إستجابة للأرجينين فازوتوسين . وهذه الملاحظات تشير إلى أن الأرجينين فازوتوسين ينشط السلوك الجنسي في السمندل عن طريق أثره على خلايا المخ.

٢. وضع البيض Oviposition : هناك ما يشير في بعض الزواحف والطيور إلى أن الأرجينين فازوتوسين ينظم انقباض عضلات قناة المبيض . "الزواحف البحرية" زواحف بياضة حيث تخرج من الماء وتكون عش (nest) وتضع سلسلة من البيض مكونة من ١٠٠-٢٠٠ بيضة . وعملية تكوين العش ووضع البيض تقسم إلى سلسلة من ٩ خطوات : يخرج الحيوان من الماء - حفر حفرة للجسم لوضع البيض - بناء العش - حفر حفرة البيض - وضع البيضة الأولى - والمتوسطة - والأخيرة - تغطية العش - وتنتهي بعودة الحيوان إلى الماء . والعملية كلها تستغرق حوالي ساعة واحدة. ويزداد مستوى الأرجينين فازوتوسين في الدم بدرجة كبيرة قبل بداية وضع البيض وينقص المستوى بسرعة بعد وضع البيض - وفترة الزيادة المؤقتة حوالي ٤٥ دقيقة . كذلك وضع البيض في الحفلة (أي طرد البيضة من قناة المبيض) يصاحبه زيادة ملحوظة في انقباضات العضلات للمساء في قناة المبيض ، وهذه تحدث يوميا تقريبا .

لارتفاع مستوى الأرجينين فازوتوسين في الدم الذي يصاحبه زيادة حركة قناة المبيض يشير إلى دور لهرمون الأرجينين فازوتوسين في تماسك الزواحف والطيور مماثل للأدوار التناسلية المعروفة لبيبتيدات النخامية العصبية في الثدييات .

هدم هرمونات النخامية الخلفية

ينتقل هرموني الأوكسيتوسين والأرجينين فازوبرسين في الدم غير مرتبطة ببروتين وتهدم بسرعة أساسا في الكلية - ونصف العمر البيولوجي ($T_{1/2}$) لكل الهرمونين أقل من دقيقة واحدة . وقصر نصف عمر هرمون الأوكسيتوسين يشير إلى أهمية إجراء عملية حلب الحيوانات بسرعة عقب تجهيزها للطيب (تحتفيها) .. وذلك لمنع حدوث نقص في إدرار اللبن . وتركيز هرمون الأوكسيتوسين في البلازما في المرأة (١-١٠ ميكوجرام/ مل) ، أما هرمون الأرجينين فازوبرسين فتركيزه (١ ميكوجرام/ مل) ($pg=ug=10^{-12}g$ ميكوجرام) . وتحدث إزالة الفازوبرسين والأوكسيتوسين من البلازما إما عن طريق انتشار من البلازما إلى السائل بين الخلايا (عكسي reversible) ؛ أو عن طريق الهدم عند أو قرب مستقبلات الأعضاء الهدف وبالإخراج عن طريق الكلية (غير عكسي irreversible) .

ويوجد عدد من الإنزيمات التي تهدم هذه الهرمونات : (١) يوجد لإنزيم يهدم الأوكسيتوسين يظهر في دم الأم أثناء الحمل وينتج من المشيمة ويسمى **plasma oxytocinase** وهو ببتيداز **peptidase** ويسبب كسر حلقة الأوكسيتوسين - والمعروف أن الحلقة لازمة للنشاط البيولوجي . (٢) كذلك لبن السرسوب **colostrum** (لبن يفرز بعد الولادة) يحتوي على إنزيمات تنتج بواسطة الغدة الثديية لهدم هرمونات النخامية الخلفية . (٣) كذلك تحتوي الكلية (وهي عضو هدف لهرمونات النخامية الخلفية) على عدد من الإنزيمات التي تهدم هذه الهرمونات .

آليات عمل هرمونات النخامية الخلفية

الأوكسيتوسين و الأرجينين فازوبرسين هرمونات ببتيدية ولذا فإنها ترتبط مع مستقبلات على أغشية الخلايا الهدف . وهذا الارتباط يتبعه تكوين النيوكليوتيدات الحلقية **cyclic nucleotides** داخل الخلية .

١. هرمون الأوكسيتوسين **Oxytocin** : أثره على إنقباض الرحم - يرتبط الأوكسيتوسين مع مستقبلات عضلات الرحم myometrium وكذلك مع مستقبلات بطانة الرحم endometrium . ويعمل الأوكسيتوسين على تنشيط تخليق البروستاجلاندين $\text{prostaglandin F}_{2\alpha}$ ($\text{PGF}_{2\alpha}$) فى الرحم. الإستروجينات (E_2) **Estrogens** أيضا تنشط تخليق البروستاجلاندين فى الرحم بتنشيط إنزيم **prostaglandin synthetase** - وكذلك تزيد عدد مستقبلات الأوكسيتوسين فى بطانة وعضلات الرحم . هرمون البروجسترون **progesterone** يضاد هذه الآثار لهرمون الإستروجين. وتعمل البروستاجلاندينات فى الرحم على إحداث تحلل الجسم الأصفر (**luteolysis**) - أى أن الأوكسيتوسين يسبب ضمور الجسم الأصفر عن طريق تخليق البروستاجلاندين فى الرحم . لذا يحدث ما يلى فى حالة الولادة الطبيعية: (١) فى البداية تحدث زيادة فى تخليق البروستاجلاندين (بواسطة الأوكسيتوسين والإسترايول) . (٢) البروستاجلاندينات تمنع إنتاج البروجسترون فى الجسم الأصفر والمشيمة . (٣) الإسترايول تزيد عدد مستقبلات الأوكسيتوسين فى الرحم. (٤) نقص مستوى البرجسترون يسمح للأوكسيتوسين بتنشيط إنقباض الرحم.

٢. هرمون الفازوبرسين **Vasopressin** : توجد عدة أنواع من مستقبلات الفازوبرسين (V-receptors) **V₂ receptor** (أ) : (فى الكلية) هو مسئول عن أثر الفازوبرسين على إبقاء الماء **antidiuresis** - ويعمل عن طريق تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة تركيز "cyclic AMP". (ب) **V₁ receptor** (فى خلايا العضلات الملساء وفى خلايا الكبد) وهو مسئول عن انقباض الأوعية الدموية (**vasopressor**) وتحلل الجليكوجين نتيجة أثر الأرجينين فازوبرسين على هذه الأنسجة . ولا يعمل عن طريق زيادة تكوين cyclic AMP لكن يعمل عن طريق تحلل "phosphatidylinositol" فى غشاء الخلية وزيادة تركيز الكالسيوم داخل الخلية . (ج) **V₃ receptor** (فى النخامية) .

وقد درست هذه المستقبلات فى مثانة الضفدعة **toad bladder** ، واستخدم حديثا نفرون وحيد من كلية الثدييات . وقد وجد أن إضافة الأرجينين فازوبرسين لهما (**in vitro**) سبب زيادة مرور الصوديوم والماء من ناحية تجويف الأنبوبة البرولية - وتحدث زيادة النفاذية للماء نتيجة تكوين ثغور **pores** أو ممرات **channels**. كذلك فإن cyclic AMP أو الثيوفيلين تنشط النفاذية للماء - وتعمل cyclic AMP كرسول ثانى لأثر الأرجينين فازوبرسين على الكلية حيث تقوم بتنشيط إنزيم الليروتين

كيناز الذى يسبب فسفرة بروتينات فى الخلايا الطلائية للأغيباب البولية التى لها دور فى تنشيط نفاذية الخلية للماء .

إختلال النظام الهرمونى فى الغدة النخامية

١. النخامية الأمامية : الإختلال فى الغدة النخامية قد يتضمن قلة الإفراز (undersecretion) أو زيادة الإفراز (oversecretion) لولحد أو أكثر من هرمونات النخامية . قلة الإفراز لهرمونات النخامية قد تنتج عن : تدمير (أو مرض) فى الهيبوثالامس ؛ قطع الاتصالات الدموية بين الهيبوثالامس والنخامية ؛ هدم الخلايا الغدية داخل النخامية . أما زيادة الإفراز فقد تحدث نتيجة: أورام فى النخامية ؛ تضخم فى الخلايا (hypertrophy) وزيادة عدد الخلايا (hyperplasia) نتيجة زيادة تنشيط النخامية بواسطة الهيبوثالامس . أما زيادة إفراز α -MSH أو البرولاكتين فقد ينتج عن منع التنشيط القوى للهيبوثالامس على النخامية . الفقد للتسام لإفراز هرمونات النخامية Panhypopituitarism قد يسببه إختلال خلقى عند الولادة (أى فشل نمو وتطور النخامية) ، أو تدمير النخامية فى مرحلة تالية من الحياة .

الأورام الغدية الدقيقة (microadenomas) قد تكون مسؤولة عن الإفراز الزائد لهرمون معين . وأكثر الأورام الغدية وجودا هى الأورام الموجودة فى خلايا مفرزة لهرمون البرولاكتين (خصوصا فى الفار والإنسان) والتى تفرز كميات هائلة من البرولاكتين . زيادة إفراز البرولاكتين من هذه الأورام مبطئ لإفراز الجونادوتروبينات gonadotropins من النخامية والذى يسبب بالتالى نقص نشاط الغدد الجنسية فى الإثلاث البالغة - وعند إزالة هذه الأورام جراحيا تعود الدورة الشهرية إلى الحالة الطبيعية . كذلك توجد أدلة عديدة بأن البرولاكتين (بالاشتراك مع الإستيرويدات الجنسية) مسبب لأورام الثدي فى القوارض وربما فى الإنسان . كما أن زيادة إفراز البرولاكتين تسبب تثبيط إفراز LH والتستسترون فى الذكور .. مما يؤدي إلى ضعف الرغبة الجنسية وتدهور صفات المائل المنوى وتضخم البروستاتا .

وقد تفرز هرمونات النخامية بواسطة أورام فى أماكن غير النخامية . وإفراز كميات كبيرة من ACTH من أماكن بعيدة خارج النخامية ectopic قد تحدث فى بعض الأورام فى الرئتين وقد تكون مسؤولة عن مرض كوشنج - وفى هذه الحالة

تفرز قشرة الأدرينال كميات كبيرة من الكورتيزول استجابة لهرمون ACTH المفرز من هذه الأورام.

٢. **الفص الأوسط :** فى حالة مرض أديسون Addison قد يحدث تدمير فى أنسجة قشرة الأدرينال وهذا يمنع إفراز هرمونات القشرة . ونقص مستوى الكورتيزول فى الدم يمنع حدوث تغذية رجعية سالبة لتنشيط إفراز الهيبوثالامس والنخامية مما يودى إلى زيادة إفراز ACTH من النخامية . ويتبع ذلك زيادة الصبغة بالجلد (من الأعراض الهامة لمرض أديسون) والذي سببه زيادة مستوى ACTH فى الدم أو غيره من المركبات المنشطة لتكوين الميلانين فى خلايا الميلانين بالجلد . وفى حالة مرض كوشنج Cushing الذى سببه النخامية توجد زيادة كبيرة فى إفراز ACTH - وهذا يسبب غالبا زيادة الصبغة فى الجلد. كذلك تحدث زيادة فى إفراز ACTH (أو غيره من الببتيدات المنبهة لتكوين الصبغة) والمفرزة بواسطة أورام من مصادر غير النخامية .

ويوجد مرض يتميز بظهور بقع بيضاء على البشرة حيث تغتدق بعض المناطق فى الجلد إلى وجود خلايا الميلانين أو تغتدل فى تكوين الصبغة . ولم ينجح تكوين الصبغة فى هذه المناطق بواسطة إعطاء للميلانوتروبين - حيث تقوم α -MSH بزيادة تكوين الصبغة فى المناطق المجاورة المحتوية على الصبغة (وليس فى المناطق الناقصة الصبغة) وتسبب زيادة المشكلة .

٣. **النخامية العصبية (الخلفية) :** توجد عدة أنواع من اختلال النظام الهرمونى فى النخامية الخلفية :

(أ) **البول المالى Diabetes Insipidus (d.i.)** وهو مرض يتميز بإخراج بول مخفف عديم الطعم . وقد يحدث نتيجة خلل فى تخليق وإفراز AVP (ADH) بواسطة الهيبوثالامس والنقص العصبى للنخامية - ويسمى **hypophysial d.i.** .. وينتج عنه نقص مقدرة الكلية على إبقاء الماء . ويعالج بإعطاء AVP . أو مرض يسمى **nephrogenic d.i. (كلوى) -** وهذا للمرض وراثى وسببه هو نقص استجابة الكلية لـ AVP نتيجة فقد إنزيم الأدينيل سيكلاز وعدم القدرة على تكوين cyclic AMP فى خلايا الأتابيب البعيدة فى الكلية استجابة لهرمون الأرجينين

فازوبرسين . ويحدث إختلال في آلية تركيز البول على مستوى الكلية - ولا يمكن علاجه بإعطاء الأرجينين فازوبرسين .

(ب) زيادة الإفراز الغير منضبط Inappropriate Secretion :

وفى هذه الحالة يحدث إفراز مستمر من الأرجينين فازوبرسين (AVP) بدون ارتباط مع أسموزية الدم أو حجم الدم . وينتج عن ذلك إبقاء كمية كبيرة من الماء فى الجسم ، وزيادة حجم السائل بين الخلايا (ECF) . والسبب الرئيسى لزيادة إفراز AVP هى أورام (سرطان فى الرئة) . وتعالج الحالة بإزالة الورم جراحيا مع تقليل تناول السوائل .

(ج) خلل وراثى فى تخليق الهرمون : وذلك نتيجة فقد قاعدة نيروجينية

واحدة فى الجين الخاص بتخليق الأرجينين فازوبرسين (AVP gene) - ويسبب البول المائى فى نوع من الفئران . ويمكن العلاج بغرس خلايا عصبية مفتحة للأرجينين فازوبرسين من جنين فأر طبيعى - حيث أن الفأر المريض ينقصه الخلايا العصبية المنتجة للأرجينين فازوبرسين .

الباب الخامس

هرمونات البنكرياس The Endocrine Pancreas

البنكرياس عضو غدى خارجى وداخلى الإفراز ويلعب أدواراً هامة فى عمليات الهضم . كغدة خارجية الإفراز يقوم البنكرياس بإفراز العصير البنكرياسى بما يحتويه من إنزيمات وإلكتروليتات . وكغدة صماء يفرز البنكرياس هرمونين مهمين وهما الإنسولين insulin والجلوكاجون glucagon - وهذان الهرمونان يقومان بـإسنادور هامة فى تنظيم ميٹابوليزم الكربوهيدرات والدهون والبروتين .

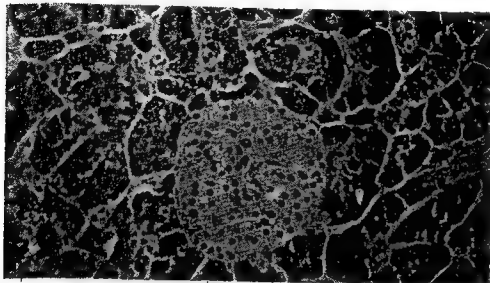
تركيب البنكرياس

يقع البنكرياس فى أعلى الربع الأيمن من التجويف البطنى محافياً للثنتى عشر - ويبلغ وزنه فى الإنسان نحو ٧٠-١٠٠ جم ، وفى البقرة ٢٥٠ جم وفى النعجة ١٢٥ جم . وهو يتكون من نوعين رئيسيين من الأنسجة (شكل ٥-١) :

(١) غدد عنقودية acini وتفرز الإنزيمات الهاضمة فى الأثنى عشر .. وتمثل الجزء الخارجى الإفراز (exocrine pancreas). (٢) جزر لانجرهانز (islets of Langerhans) (والتي سميت باسم مكتشفها عام ١٨٦٩) - وهذه لا يوجد لها قنويات خارجية لكن تفرز الإنسولين والجلوكاجون وغيرها من الهرمونات فى الدم مباشرة (endocrine pancreas). ويحتوى البنكرياس فى الإنسان على ١-٢ مليون جزيرة من جزر لانجرهانز والتي تكون ١-٢% من أنسجة البنكرياس ، وقطر كل جزيرة حوالى ٠,٣ ملمتر وترتّب حول شعيرات دموية دقيقة حيث تفرز الخلايا هرموناتها . وتتصل بمنطقة الجزر ألياف عصبية واردة (afferents) من الجهاز العصبى الذاتى .

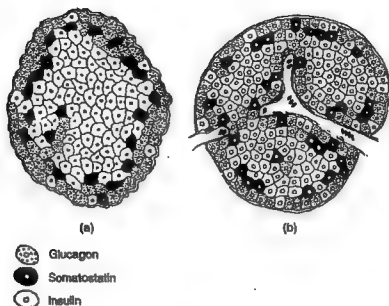
وتحتوى الجزر على عدة أنواع من الخلايا تميز بشكلها الظاهرى وخواص الصبغ وهى (شكل ٥-٢) : خلايا بيتا β -cells وتكون حوالى ٦٠% من كل الخلايا .. وتقع عادة فى منتصف كل جزيرة وتفرز الأنسولين وهذه تهتم بواسطة الألوكسان alloxan (شكل ٥-٣) ؛ خلايا ألفا α -cells وتكون حوالى ٢٥% من الخلايا وتفرز الجلوكاجون وهذه تهتم إنتقائياً باستخدام كلوريد الكوبالت ؛ خلايا (D) D -cells

وتكون حوالي ١٠% من مجموع الخلايا وتفرز السوماتوستاتين somatostatin (SS) ؛ خلايا F-cells (F) وتوجد بأعداد قليلة وتفرز هرمون عديد الببتيد البنكرياسي pancreatic polypeptide (PP). وفي الثدييات فإن معظم خلايا الجزر

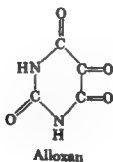


شكل (٥ - ١) : صورة ميكروسكوبية لجزيرة لانجرهانز في بنكرياس الإنسان .

البنكرياسية تتكون من خلايا بيتا β .. في حين أن الطيور والزواحف تسود فيها خلايا ألفا α . وفي الإنسان والفأر ترتب هذه الخلايا المفردة للهرمون على هيئة أبحال (cords) وسط الممرات الدقيقة داخل جزر لانجرهانز . وتوجد اتصالات محكمة بين خلايا β وكذلك بين خلايا (β/α) - وهذا يسمح بالتوصيل الكهربائي بين الخلايا وكذلك يسمح بمرور المواد ذات الوزن الجزيئي الصغير من خلية إلى أخرى . وهناك ما يشير إلى أن إزالة الإستقطاب في خلية من الجزيرة يؤدي في نفس الوقت إلى إزالة الإستقطاب في خلايا أخرى في الجزيرة . ولذا فإن هناك تنسيق وتكامل بين الهرمونات المفردة في جزر لانجرهانز - فمثلا الإنسولين يمنع إفراز هرمون الجلوكاجون والسوماتوستاتين يمنع إفراز كل من الإنسولين والجلوكاجون .



شكل (٥ - ٢): رسم توضيحي لأعداد وتوزيع الخلايا المنتجة لهرمونات الإنسان والجلوكاجون والسوماتوستاتين في جزر لانجرهانز الطبيعية في الفأر (a) والإنسان (b).



شكل (٥ - ٣): التركيب الكيميائي لجزئ الألوكان (Alloxan).

هرمون الإنسولين Insulin

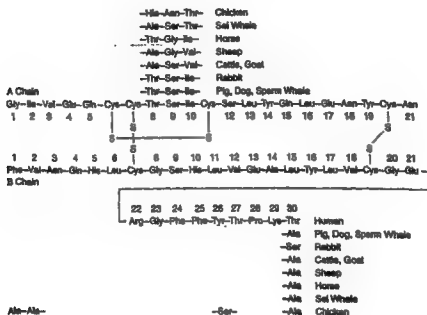
هرمون الإنسولين هو أحد الهرمونات اللازمة للنمو والتطور الطبيعي. وهو الهرمون الوحيد الذي يخفض سكر الدم في حين أن معظم الهرمونات الأخرى تميل إلى رفع السكر في الدم. وجدير بالذكر أن مرض ارتفاع سكر الدم الذي يصاحبه غالباً فقد السكر في البول (diabetes mellitus) هو أقدم مرض هرموني تم إكتشافه حيث نكره قدماء المصريين عام ١٥٠٠ قبل الميلاد . وقد اكتشف العالمان بانتنج ويست Banting & Best (عام ١٩٢١) العلاقة بين مرض السكر وهرمون الإنسولين المستخلص من البنكرياس .

تركيب وتخليق الإنسولين

نجح سانجر Sanger في عام ١٩٥٥ في معرفة التركيب الكامل لهرمون الإنسولين، وكان الإنسولين هو أول بروتين تم تخليقه في المعمل (عام ١٩٦٤) في ألمانيا وأمريكا والصين . ثم أظهر استيتر Steiner في عام ١٩٦٩ أن الإنسولين يخلق أولاً في صورة بادئ الإنسولين proinsulin . وأخيراً تم تحضير الإنسولين من مصدر إنساني human insulin عن طريق الهندسة الوراثية عام ١٩٨٢ .

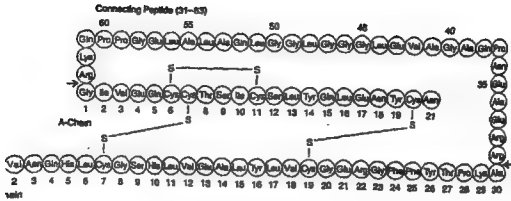
والإنسولين بروتين صغير وزنه الجزيئي ٥,٨٠٠ - ويتكون من سلسلتين من الأحماض الأمينية متصلة ببعضهما بواسطة روابط ثنائية الكبريت (شكل ٥ - ٤) . وهاتين السلسلتين هما السلسلة A (A-chain) عبارة عن ٢١ حمض أميني ، السلسلة B (B-chain) عبارة عن ٣٠ حمض أميني وعند فصل السلسلتين يفقد الهرمون نشاطه البيولوجي. وتوجد إختلافات بسيطة في التركيب الأولى للإنسولين بين الأنواع المختلفة من القرىات وتقع هذه الإختلافات عند أماكن ٨ و ٩ و ١٠ (في السلسلة A) ومكان ٣٠ (في السلسلة B) . وهذه الإختلافات لا تؤثر على النشاط البيولوجي لكن قد تسبب إنتاج أجسام مضادة عند تكرار حقن الهرمون في الإنسان . ويخلق الإنسولين في خلايا (β) بجزر لانجرهانز ويشمل للتخليق ترجمة mRNA insulin على الريبوسومات في الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) لتكوين بادئ بادئ الهرمون preprohormone وزنه الجزيئي ١١,٥٠٠ والذي يفصل منه عدد من الأحماض الأمينية عند النهاية الكربوكسيلية لتكوين بادئ الإنسولين proinsulin وزنه الجزيئي ٩,٠٠٠ (شكل ٥ - ٥) . وفي جهاز جولجي يحول بادئ الإنسولين إلى إنسولين وذلك

بفصل سلسلة من ٣١ حمض أميني تسمى السلسلة الببتيدية الرابطة (C-peptide) connecting peptide من الجزئي- ثم يغلف الإنسولين في حويصلات مفرزة لكن حوالى ١/٥ الناتج المفرز يبقى في صورة بادئ الإنسولين الذي ليس له نشاط بيولوجي. كذلك يرتبط الإنسولين بالزنك في خلايا (B) في البنكرياس .



شكل (٥-٤) : التركيب الكيميائي لجزئ الإنسولين في الإنسان والفقاريات الأخرى.

ومتوسط تركيز الإنسولين في الإنسان ١٠ ميكرو وحدة / مل ويصل إلى ١٢٠ ميكرو وحدة / مل عند التغذية . والوحدة الدولية من الإنسولين تعني كمية الإنسولين التي تخفض جلوكوز دم أرنب صائم وزنه ٢ كجم إلى ٤٥ ملليجرام / ١٠٠ مل خلال ٣ ساعات .. وهي تعادل ٠,٠٤٥٤ ملليجرام إنسولين مبلور (أي أن ملليجرام الإنسولين يعادل ٢٢ وحدة دولية) . ويهضم الإنسولين في الكبد والكلى ونصف العمر في الدم (T_{1/2}) حوالى ٥ دقائق في الإنسان . ويقوم إنزيم insulin dehydrogenase بفصل الهرمون إلى سلسلتين (B,A) ويقعد نشاطه البيولوجي .



شكل (٥-٥) : التركيب الكيميائي لجزئ بادئ الإنسولين Proinsulin في الخنزير.

الوظائف البيولوجية

يلعب الإنسولين دوراً رئيسياً في تنظيم تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين. ومن المعروف أن الدهون تشكل حوالي ٨٠% من الكمية الكلية للطاقة المخزنة في الجسم أما بروتينات النسيج العضلي فتساهم بحوالي ٢٠% .. بينما يشكل الجليكوجين والجلوكوز حوالي ٥,٥% من الطاقة المخزنة .

(أ) أثر الإنسولين على تمثيل الكربوهيدرات:

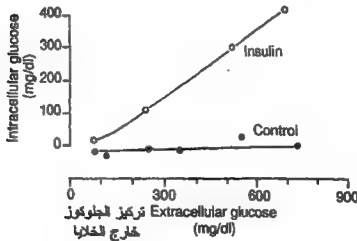
بعد وجبة غنية بالكربوهيدرات يحدث فوراً إمتصاص الجلوكوز في الدم والذي يسبب سرعة إفراز الإنسولين. والإنسولين بالتالي يسبب أخذ الجلوكوز وتخزينه واستهلاكه بواسطة كل خلايا الجسم تقريباً خصوصاً في العضلات والكبد والأنسجة الدهنية.

١. أثر الإنسولين على تنشيط ميتابوليزم الجلوكوز في العضلات: لا تعتمد أنسجة العضلات (خلال معظم اليوم) على الجلوكوز كمصدر للطاقة - بل تعتمد على الأحماض الدهنية . والسبب الرئيسي لذلك هو أن غشاء الخلية العضلية وقت الراحة قليلة النفاذية للجلوكوز إلا عند تنشيطها بواسطة الإنسولين - ويبين الوجدات

فإن كمية الإنسولين المفرزة قليلة جدا . لكن العضلات تستهلك كميات كبيرة من الجلوكوز في حالتين: خلال فترة المجهود العضلي وذلك لأن الألياف للعضلات وقت المجهود العضلي تصبح عالية للنفاذية للجلوكوز حتى عند غياب الإنسولين وذلك بسبب إنقباض العضلة ؛ وخلال الساعات القليلة بعد وجبة غذائية حيث يرتفع تركيز جلوكوز الدم خلال هذه الفترة وبالتالي يزداد إفراز الإنسولين الذي يسبب إنتقال سريع للجلوكوز لدخل خلايا العضلات .

تخزين الجليكوجين في العضلات : يحدث عند عدم بذل مجهود عضلي خلال الفترة بعد وجبة غذائية. ففي هذه الفترة ينتقل الجلوكوز بكميات كبيرة داخل خلايا العضلات - لذا يخزن معظم الجلوكوز في صورة جليكوجين العضلات. وهذا الجليكوجين يمكن إستهلاكه فيما بعد كمصدر للطاقة بواسطة العضلات .

تسهيل مرور الجلوكوز خلال غشاء الخلية العضلية : للإنسولين أثر مباشر على غشاء الخلية العضلية لتسهيل مرور الجلوكوز (شكل ٥-٦) . عند غياب الإنسولين فإن تركيز الجلوكوز داخل الخلية العضلية يصل إلى ما يقرب من الصفر رغم زيادة الجلوكوز في السائل خارج الخلايا (ECF) إلى ٧٥٠ ملليجرام/١٠٠مل - أما في وجود الإنسولين فقد ارتفع تركيز الجلوكوز داخل الخلية ليصل إلى ٤٠٠ ملليجرام/١٠٠مل . والإنسولين يزيد معدل إنتقال الجلوكوز في العضلة وقت الراحة من ٢٠-١٠ مرة على الأقل.



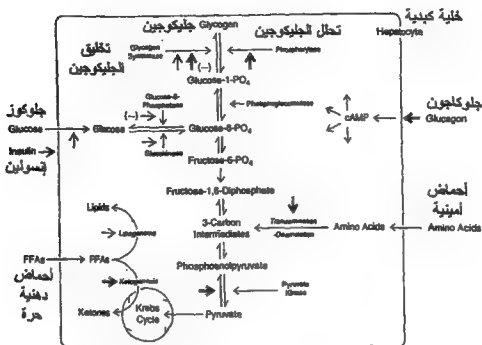
شكل (٥-٦) : تأثير الإنسولين على زيادة تركيز الجلوكوز داخل خلايا العضلات.

٢. أثر الإنسولين على تنشيط أخذ الجلوكوز وتخزينه وإستهلاكه فى الكبد : من أهم آثار الإنسولين هى تنشيط التخزين الفورى لمعظم الجلوكوز الممتص. بعد وجبة غذائية فى صورة جليكوجين فى الكبد . وبين الوجبات عند عدم توفر الغذاء ويده انخفاض تركيز الجلوكوز فى الدم فإن جليكوجين الكبد يتحلل مرة أخرى إلى جلوكوز ، الذى يفرز فى الدم لمنع انخفاض تركيز جلوكوز الدم بدرجة كبيرة.

والآليات عمل الإنسولين يشمل عدة خطوات تحدث فى نفس الوقت تقريبا (شكل ٥-٧) : ينشط نشاط إنزيم الفوسفوريلاز **phosphorylase** فى الكبد أى ينشط تحلل الجليكوجين إلى جلوكوز ؛ ينشط أخذ الجلوكوز من الدم إلى خلايا الكبد ويقوم بذلك عن طريق زيادة نشاط إنزيم جلوكوكيناز **glucokinase** أى للفسفرة الأولى للجلوكوز بعد إنتشاره داخل خلايا الكبد .. وفسفرة الجلوكوز وهو داخل الخلية يحجز الجلوكوز مؤقتا داخل خلية الكبد حيث أن للفسفرة تقلل النفاذية خلال الغشاء؛ يزيد نشاط الإنزيمات التى تنشيط تخليق الجليكوجين مثل إنزيم مخلق الجليكوجين **glycogen synthetase** وهو المسئول عن بلمرة وحدات الجلوكوز لتكوين جزئى الجليكوجين ؛ وتشمل كذلك تنشيط إنزيم الفوسفوفركتوكيناز **phosphofructokinase** الذى يحدث للفسفرة الثانية لجزئى الجلوكوز (للمساعدة على إستهلاكه) . وتحت تأثير الإنسولين يمكن زيادة الجليكوجين المخزن إلى أن يصل إلى حوالى ٥-٦% من وزن الكبد (حوالى ١٠٠ جم جليكوجين مخزن) .

تحرر الجلوكوز من الكبد بين الوجبات : بعد إنتهاء الوجبة الغذائية بفترة وبدء انخفاض مستوى جلوكوز الدم تحدث عدة خطوات تجعل الكبد تحرر الجلوكوز مرة أخرى إلى الدم وتشمل : إنخفاض جلوكوز الدم يجعل البنكرياس ينقص إفراز الإنسولين؛ نقص الإنسولين بسبب انعكاس كل الآثار التى سبق ذكرها فى تخزين الجليكوجين - وهى أساسا إيقاف أى تخليق تالى للجليكوجين فى الكبد ومنع أخذ الجلوكوز من الدم بواسطة الكبد؛ كذلك نقص الإنسولين (بجانب زيادة الجلوكاجون) ينشط إنزيم الفوسفوريلاز **phosphorylase** الذى يسبب تحلل الجليكوجين إلى فوسفات الجلوكوز **glucose phosphate** ؛ إنزيم جلوكوز فوسفاتيز **glucose phosphatase** (الذى حدث له تثبيط بواسطة الإنسولين) ينشط عند نقص الإنسولين ويفصل مجموعة الفوسفات من الجلوكوز .. وهذا يسمح للجلوكوز الحر بالإنتشار مرة أخرى إلى الدم . أى أن الكبد تزيل الجلوكوز من الدم عند وجوده بوفرة بعد وجبة

غذائية وتعيد الجلوكوز إلى الدم عند الحاجة إليه بين الوجبات . وعادة تخزن الكبد بهذه الطريقة حوالي ٦٠% من الجلوكوز في الوجبة ثم تعيدها فيما بعد .



شكل (٥ - ٧) : رسم تخطيطي للتنظيم الهرموني لتمثيل الكربوهيدرات في الكبد.

آثار أخرى للإسولين على ميٹابوليزم الكربوهيدرات في الكبد : عند زيادة كمية الجلوكوز الداخلة إلى خلايا الكبد عن الكمية الممكنة تخزينها في صورة جليكوجين ، يقوم الإسولين بتنشيط تحويل كل الجلوكوز الزائد إلى أحماض دهنية. وهذه الأحماض الدهنية تتلف في صورة ثلاثي الجليسيريدات triglycerides في ليپوپروتينات منخفضة الكثافة (VLDL) very low density lipoproteins - وتنتقل إلى النسيج الدهني وتخزن في صورة دهون . الإسولين كذلك يمنع عملية gluconeogenesis وذلك عن طريق نقص كميات ونشاط إنزيمات الكبد اللازمة لهذه العملية - لكن جزءا من التأثير يحدث عن طريق أثر الإسولين على تنشيط تحرر

الأحماض الأمينية من العضلات وغيرها من الأنسجة خارج الكبد وبالتالي ينقص المادة الأولية اللازمة لعملية gluconeogenesis .

٣. **الإنسولين وخلايا المخ :** المخ مختلف تماما عن معظم الأنسجة الأخرى فى الجسم من حيث أن الإنسولين لا تأثير له (أو تأثيره قليل) على أخذ الجلوكوز واستخدامه . فخلايا المخ نفاذة للجلوكوز بدون توسط الإنسولين . كذلك فإن خلايا المخ تستعمل الجلوكوز فقط كمصدر للطاقة لذا فمن اللازم أن يبقى مستوى الجلوكوز فى الدم دائما أعلى من المستوى الحرج .

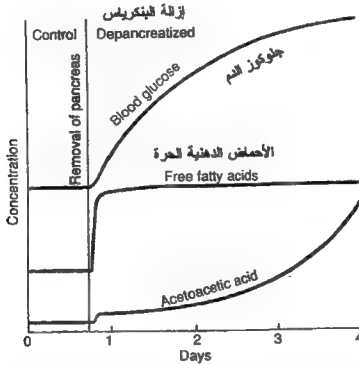
(ب) أثر الإنسولين على تمثيل الدهون:

نقص الإنسولين على المدى الطويل يسبب إختلال فى تمثيل الدهون مما يؤدى إلى حدوث تصلب فى الشرايين والذي يؤدى غالبا إلى أزمات قلبية وبعض المشاكل فى الأوعية الدموية .

١. **أثر الإنسولين على تخليق وتخزين الدهون :** للإنسولين آثار عديدة تؤدى إلى تخزين الدهون فى النسيج الدهنى: فهو يزيد إستهلاك الجلوكوز بواسطة معظم أنسجة الجسم وبالتالي يوفر إستهلاك الدهون .. كذلك يثبط إستهلاك الدهون عن طريق تثبيط نشاط إنزيم الليپاز lipase فى النسيج الدهنى ؛ ينشط تخليق الأحماض الدهنية خصوصا فى خلايا الكبد وتنقل الأحماض الدهنية فى الليپوبروتينات إلى الخلايا الدهنية لتخزينها . فالإنسولين يزيد نقل الجلوكوز إلى خلايا الكبد وبعد زيادة تركيز الجليكوجين فى الكبد إلى ٥-٦% فإن هذا يثبط أى تخليق آخر للجليكوجين - ودخول أى جلوكوز إضافى إلى خلايا الكبد يصبح مصدرا هاما لتكوين الدهون ؛ بجانب ذلك فإن الإنسولين يساعد على إمتصاص الأحماض الدهنية فى الخلايا الدهنية حيث تتحول إلى ثلاثى الجليسيريدات لتخزينها ؛ الهرمون ينشط تكوين الجليسرول من الجلوكوز فى النسيج الدهنى والذي يتحد مع الأحماض الدهنية لتكوين ثلاثى الجليسيريدات وهى الصورة المخزنة للدهن فى النسيج الدهنى .

٢. **زيادة هدم الدهون بسبب نقص الإنسولين :** يزداد هدم الدهون واستخدامها لتوليد الطاقة فى غياب الإنسولين - ويحدث هذا بين الوجبات عند وصول إفراز الإنسولين إلى أدناه .. وكذلك فى حالة مرض سكر الدم حيث يصل إفراز

الإنسولين إلى ما يقرب من الصفر . فعند غياب الإنسولين بإزالة البنكرياس تنعكس كل آثار الإنسولين التي سبق ذكرها والتي تسبب تخزين الدهون - حيث تتحلل الدهون المخزنة وتفرز الأحماض الدهنية نتيجة تنشيط إنزيم الليباز *lipase* في الخلايا الدهنية. ولذا يبدأ زيادة تركيز الأحماض الدهنية الحرة في الدم في ظرف دقائق (شكل ٥-٨) . كذلك فإن زيادة الأحماض الدهنية في الدم نتيجة نقص الإنسولين تنشيط تحويل بعض الأحماض الدهنية (في الكبد) إلى فوسفوليبيدات وكوليسترول وهي بعض النواتج الرئيسية لتمثيل الدهون .



شكل (٥ - ٨): أثر إزالة البنكرياس على تركيزات جلوكوز الدم والأحماض الدهنية الحرة وحامض الأسيتوأسيتيك *acetoacetic* في البلازما.

كذلك يسبب نقص الإنسولين تكوين كميات كبيرة من حامض الأسيتوأسيتيك *acetoacetic acid* في خلايا الكبد - وسبب ذلك أنه في غياب الإنسولين وفي وجود كميات كبيرة من الأحماض الدهنية في خلايا الكبد تنشيط أكسدة بيتا- β oxidation للأحماض الدهنية بسرعة كبيرة مما يسبب تكوين كميات هائلة من

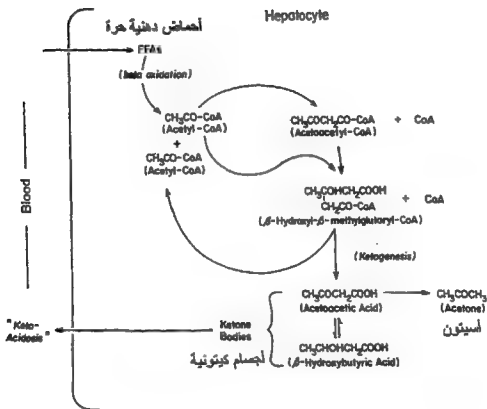
الأميتيل كواينزيم (١) acetyl Co A .. وجزء كبير من acetyl Co A الزائدة تتكثف لتكوين حامض الأميتواسيتيك الذى يفرز فى الدم (شكل ٥-٩) ؛ معظم حامض الأميتواسيتيك يذهب إلى الخلايا السطحية حيث يتحول مرة أخرى إلى أميتيل كواينزيم (١) acetyl Co A لإستعماله كمصدر للطاقة - لكن الأنسجة السطحية فسي غياب الإنسولين لا تستطيع إستهلاك معظم حامض الأميتواسيتيك الناتجة .. لذا فكمما هو موضح فى (شكل ٥-٨) يزداد تركيزها خلال الأيام القليلة التى تتبع غياب الإنسولين؛ بعض حامض الأميتواسيتيك يتحول أيضا إلى حامض البيتا هيدروكسى بيوتيريك β -hydroxybutyric acid والأسيتون acetone وهذين المركبين (بجانب acetoacetic acid) تسمى لجسام كيتونية ketone bodies (شكل ٥-٩) ووجودها بكميات كبيرة فى موائى الجسم تسمى ketosis . كذلك وجود تركيزات كبيرة من β -hydroxybutyric acid و acetoacetic acid قد تسبب زيادة الحموضة acidosis وغيبوبة coma الذى قد تؤدى إلى الوفاة .

(ج) أثر الإنسولين على تمثيل البروتين وعلى النمو:

١. ينشط الإنسولين تخليق البروتين وتخزينه : فيزيد النقل النشط لعدد من الأحماض الأمينية إلى داخل الخلايا واشترائها فى تخليق البروتين ؛ كذلك يثبط هدم البروتينات وذلك بتنشيط عملية gluconeogenesis (أى تكوين الكربوهيدرات من مصادر غير كربوهيدراتية وهى أساسا الأحماض الأمينية الأتية من العضلات). وعند نقص الإنسولين فى الدم تصب كميات كبيرة من الأحماض الأمينية إلى البلازما - وهذه الأحماض الأمينية الزائدة إما أن تستعمل كمصدر للطاقة أو كمادة أولية لعملية gluconeogenesis ، وهدم الأحماض الأمينية يؤدى إلى زيادة إخراج اليوريا فسي البول .

٢. يؤثر الإنسولين على النمو : الإنسولين لازم لتخليق البروتين لذا فهو له نفس الأهمية لنمو الحيوان مثل هرمون النمو . عند إزالة للنخامية والبنكرياس فى الفأر بدون علاج يتوقف النمو - وإضافة أى من هرمون النمو أو الإنسولين كل بمفرده لا يسبب نمو يذكر .. لكن إعطاء كلا الهرمونين سويا يسبب زيادة واضحة فى النمو (شكل ٥-١٠) . أى أن كلا الهرمونين بينهما " تآزر synergism " لتنشيط النمو حيث يؤدى كل منهما وظيفة مستقلة عن الآخر. وربما كان لسرور هذين

الهرمونين مويلا للنمو سببه أن كل منهما ينشط أخذ مجموعة مختلفة من الأحماض الأمينية بواسطة للخلايا وكلها مطلوبة لتحقيق النمو.

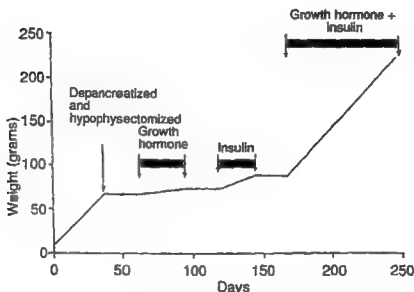


شكل (٥ - ٩) : رسم تخطيطي للتخليق الحيوي للكيتونات في الجسم.

آليات عمل هرمون الإنسولين (Mechanisms of Action)

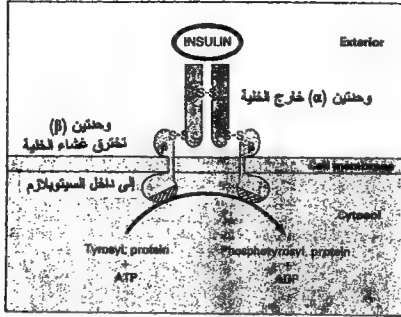
١. مستقبل الإنسولين **Insulin Receptor** : يتكون مستقبل الإنسولين من تجمع أربع وحدات subunits منفصلة والتي تتصل بعضها بواسطة روابط ثنائية الكبريت (شكل ٥-١١) .. وهي عبارة عن وحدتين (α) تقع خارج الخلية، وحدتين (β) تفتقر الغشاء وتبرز نهاية كل منهما داخل الميتوبلازم وهذه تحتوي على

تيروسين كيناز tyrosine kinase . ويرتبط الإنسولين مع وحدات (α) خارج الخلية - ويسبب اتصالها مع وحدات (β) فإن أجزاء من وحدات (β) البارزة داخل الخلية تنفسر ذاتياً (autophosphorylated) وتتحول إلى تيروسين كيناز tyrosine kinase نشط . ويقوم هذا الإنزيم بفسفرة عدد من إنزيمات السيتوبلازم .. وعملية الفسفرة هذه تؤدي إلى تنشيط بعض الإنزيمات فى السيتوبلازم وتنظيم بعضها الآخر .



شكل (٥ - ١٠): أثر هرمون النمو وهرمون الإنسولين وأثر الهرمونين سوياً على النمو فى فأر مزال منه البنكرياس والتخامية.

عند ارتباط الإنسولين مع المستقبلات فى غشاء الخلية قد يحدث دخول معقد (الهرمون - والمستقبل) إلى الخلية عن طريق الطرد الخلوى endocytosis .. أى يحدث نقص (down regulation) للمستقبلات . وقد تعاد هذه المستقبلات إلى السطح (recycled) . وارتباط الإنسولين بالمستقبلات لفترة طويلة قد يؤدي إلى زيادة هدم المستقبلات التى تنقل إلى داخل الخلية وبالتالي إلى زيادة فقد المستقبلات من غشاء الخلية :



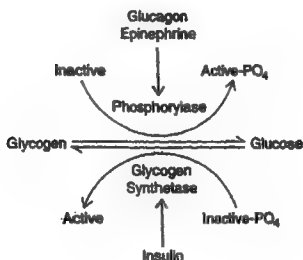
شكل (٥ - ١١) : رسم تخطيطي للتركيب الجزيئي لمستقبل الإنسولين.

٢. الرسل للثاقوية عند تنشيط مستقبلات الإنسولين : تشير النتائج إلى وجود نشاط ذاتي للتيروسين كيناز *tyrosine kinase* في مستقبل الإنسولين (شكل ١١-٥). كذلك من المحتمل أن يؤثر الإنسولين على تحلل *phosphatidylinositol* في غشاء الخلية عن طريق تنشيط إنزيم *phospholipase C (PLC)* - وينتج عن ذلك تكوين *diacylglycerol (DG)* الذي ينظم نشاط واحد أو أكثر من إنزيمات *protein kinase C (PKC)*. كذلك فإن الإنسولين قد ينشط ضفيرة الكالموديولين *calmodulin* في وجود أيونات الكالسيوم - وربما يعمل للكالموديولين بتعديل عمل الإنسولين داخل الخلية .

أحد الأنوار الفسيولوجية الرئيسية لهرمون الإنسولين هو تكوين الجليكوجين من الجلوكوز في عديد من الأنسجة . تكوين الجليكوجين ينظم بواسطة نشاط إنزيم مطلق الجليكوجين *glycogen synthetase* وهذا الإنزيم نشط في حالة إزالة الفوسفات وغير نشط في حالة إضافة الفوسفات . وبالعكس فإن إنزيم الفوسفوريلاز

phosphorylase (الذى ينشط تحلل جليكوجين الكبد) ينشط عند الفسفرة بواسطة فعل **cyclic AMP-dependent protein kinase** (شكل ٥-١٢) .. لذا فإن الإنسولين ينشط تخزين الجليكوجين فى الكبد عن طريق تثبيط الفسفرة لهنئين الإنزيمين . وفى كلا العضلات والكبد وجد أن الإنسولين يعمل على تنظيم نشاط الإنزيم مخلق الجليكوجين **glycogen synthetase** بآلية ليس لها علاقة مباشرة بتركيز **cyclic AMP** فى الأنسجة .

الإنسولين كذلك ينشط إنزيم **lipoprotein lipase (LPL)** الموجود فى تجاويف الأوعية الدموية - حيث يعمل على تحليل الجليسيريدات الثلاثية من الـ **chylomicrons** والليبوبروتين فى الدم .. ولذا يسهل دخول الأحماض الدهنية المتحررة وتخزينها فى الأنسجة الدهنية .



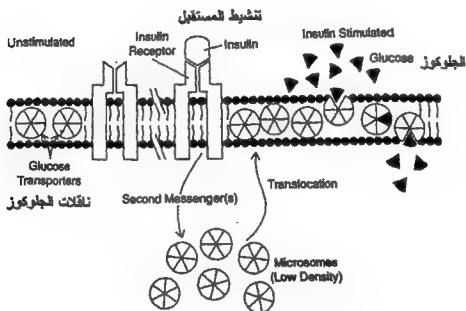
شكل (٥ - ١٢) : رسم تخطيطى لتنظيم تخليق وهدم الجليكوجين.

٣. أجهزة نقل الجلوكوز **Glucose Transporter Systems** :

إنّزان الجلوكوز يتضمن : أخذ الجلوكوز من الدم بواسطة خلايا الكبد والعضلات والخلايا الدهنية وخلايا المخ ؛ وتحرره فى الدم وذلك من الجلوكوز المخزن فى الكبد

فى صورة جليكوجين .. أو من الجلوكوز المطلق حديثا بواسطة عملية gluconeogenesis فى الكبد . والعامل الرئيسى فى تنظيم مستوى جلوكوز الدم هو الإحساس بمستوى الجلوكوز فى الجسم بواسطة خلايا (α) و (β) فى جزر لانجرهانز فى البنكرياس - وما يتبعه من إفراز للجلوكاجون الذى يزيد إفراز الجلوكوز من الكبد ، أو الإنسولين الذى ينشط تخزين الجلوكوز فى الكبد وكذلك ينشط أخذ الجلوكوز بواسطة خلايا العضلات والخلايا الدهنية .

هذه الأنبات فى أخذ الجلوكوز (بواسطة الخلايا) وإفرازه وقبامه يتطلب وجود بروتينات فى أغشية الخلايا تسمى ناقلات الجلوكوز (glucose transporters) (GTs) (شكل ١٣-٥) التى تعمل عن طريق الانتشار الميسر (facilitated diffusion) وتنقل الجلوكوز (D-glucose) والسكريات المشابهة عن طريق التدرج



شكل (١٣-٥) : أثر الإنسولين فى تنشيط ناقلات الجلوكوز.

الأسموزى . وتوجد مشابهاً (isoforms) خاصة لهذه الناقلات موزعة فى الأنسجة المختلفة وتوجد فى كل خلية كأحد مكونات الخلية وتلعب أدواراً خاصة فى تنظيم

إتزان الجلوكوز - وتنظم بواسطة عوامل بيئية (الحالة الغذائية مثلا) وهرمونية . أهم هذه الناقلات كميأ هي الموجودة في خلايا العضلات والخلايا الدهنية - وهي تستجيب لهرمون الإنسولين (تتسمل) ليزيل معظم جلوكوز الدم بعد وجبة غذائية حيث ينشط معدل نقل الجلوكوز إلى الخلايا بمقدار قد يصل إلى ٢٠-٤٠ ضعفا . وهذه الإستجابة لا تتضمن تخليق بروتين جديد ويظهر أثرها كاملا بين ١٠-٢٠ دقيقة . الأنسجة الهدف الرئيسية لهرمون الإنسولين قادرة على إنتاج هذه الناقلات وعزلها في تراكيب خلوية خاصة لنقلها إلى سطح الخلية (حيث تثبت) عن طريق الطرد الخلوي exocytosis وذلك إستجابة لهرمون الإنسولين .



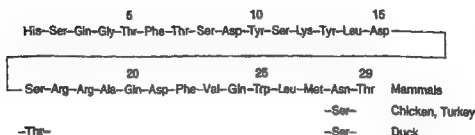
هرمون الجلوكاجون Glucagon

بعد إكتشاف الإنسولين بفترة قصيرة إتضح إن حقن المستخلصات الخام للبنكرياس في بعض حيوانات التجارب (المصابة بمرض السكر) ينجم عنه زيادة مؤقتة لجلوكوز الدم . ولقد افترض وجود عامل مسبب لزيادة سكر الدم في هذه المستخلصات - وسمى بواسطة الباحثين كيمبال ومورلين Kimball & Murlin (عام ١٩٢٣) باسم الجلوكاجون glucagon (أى المحرك للسكر mobilizer of sugar). والجلوكاجون هرمون يفرز من خلايا (α_2) في جزر لانجرهانز عند إنخفاض تركيز جلوكوز الدم أى عكس الإنسولين - وله آثار عديدة أخرى مضادة لهرمون الإنسولين. والجلوكاجون لازم (بجانب نقص الإنسولين) لإظهار الأعراض الكاملة لمرض ارتفاع سكر الدم .

تركيب وتخليق الهرمون

الهرمون عبارة عن سلسلة ببتيدية واحدة مكونة من ٢٩ حمض أميني (شكل ٥-١٤) ووزنه الجزيئي ٣.٥٠٠. وهو قريب الشبه من هرمونات المسكرتين secretin والبيبتيد المنبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) والبيبتيد المنبط للأوعية الدموية vasoactive inhibitory peptide (VIP). والجلوكاجون متشائل في تركيبه في الثدييات .. وتركيبه في الطيور يختلف قليلا عنه في الثدييات . وهو ينتج في صورة بادئ الهرمون preprohormone ثم يتحول إلى بادئ الهرمون ثم

إلى هرمون . ومتوسط تركيز الهرمون في دم الإنسان ١١٥ نانوجرام/ مل قبل تناول الغذاء ويقل عقب التغذية إلى ٩٥ نانوجرام/ مل . ونصف عمر الهرمون نحو ٦-٧ دقائق .. ويهدم في الكبد والكلى .



شكل (٥ - ١٤): التركيب الكيميائي لجزء الجلوكاجون في الثدييات (الرسم يوضح الاختلافات في تركيب الجلوكاجون في بعض الطيور).

الوظائف البيولوجية

للجلوكاجون له دور كبير في إتران جلوكوز الدم حيث يعارض أثر الإنسولين (شكل ٥-٧) . حقن ١ ميكروجرام جلوكاجون/كجم من وزن جسم الحيوان يرفع تركيز جلوكوز الدم حوالي ٢٠ ملليجرام/١٠٠ مل من الدم في حوالي ٢٠ دقيقة. والأثرين الرئيسيين للجلوكاجون على تمثيل الجلوكوز هي : زيادة تحلل الجليكوجين و *glycogenolysis* في الكبد وزيادة عملية *gluconeogenesis* في الكبد. وكلا الأثرين تزيد بدرجة كبيرة توفير الجلوكوز لأعضاء الجسم .

وتحلل جليكوجين الكبد هام في الحفاظ على مستوى جلوكوز الدم في الفترة القصيرة (short-term) حيث يزيد تركيز جلوكوز الدم في دقائق وذلك في الحيوانات المغذاة جيدا وبها مخازن كافية من جليكوجين للكبد . أما عملية *gluconeogenesis* في الكبد فهي أساسية للحفاظ على مستوى الجلوكوز بعد فترة طويلة من الصيام أو أثناء المجهود العضلي . فالجلوكاجون عند تركيزاته فسيولوجية ينشط تحويز الأحماض الأمينية والجليسول إلى جلوكوز (في الكبد) ، وينشط كذلك تحلل الدهون

حيث تستعمل كمصدر للطاقة بدلا من الجلوكوز . ولا يؤثر الجلوكاجون على تحلل الدهون إلا عند انخفاض مستوى الإنسولين في الدم حيث أن الإنسولين ميثبط قوى لتحلل الدهون . ومنع الإنخفاض الكبير في سكر الدم خلال الصيام ليس سببه فقط نقص إفراز هرمون الإنسولين بل كذلك زيادة إفراز هرمون الجلوكاجون .

آليات عمل هرمون الجلوكاجون : الأنسجة الهدف الرئيسية لهرمون الجلوكاجون هي الكبد والنسيج الدهني حيث يعمل الهرمون على غشاء الخلية في الكبد ، فيقوم بتنشيط أنزيم أدنينيل سيكلاز (AC) **adenylate cyclase** وزيادة تكوين **cyclic AMP** ، ثم تنشيط إنزيم **cyclic AMP – dependent protein kinase** ، وفيفسرة الإنزيمات في الخلية . وأثر الجلوكاجون على خلية الكبد مماثل لأثر هرمون الإبنفرين لكن يتوسط أثر كل هرمون مستقبل مستقل . يتبع ذلك تنشيط إنزيم **phosphorylase (b) kinase** الذي يحول إنزيم **phosphorylase (b)** إلى **phosphorylase (a)** وهذا الإنزيم ينشط تحلل الجليكوجين إلى **glucose-1-PO₄** ، ويتبع ذلك إزالة مجموعة الفوسفات وبالتالي يتمكن للجلوكوز من الإفراز من خلايا الكبد إلى الدم . وكما سبق (شكل ١٢-٥) فإن عملية الفسفرة تنشيط إنزيم الفوسفوريلاز المحلل للجليكوجين وفي نفس الوقت تثبط إنزيم **glycogen synthetase** المسبب لتخليق الجليكوجين .

يستمر إفراز (أو حقن) الجلوكاجون لفترة قد يسبب إستنزاف جليكوجين الكبد ورغم ذلك فإن الهرمون يسبب ارتفاع مستوى سكر الدم وذلك نتيجة لأثر الجلوكاجون على زيادة معدل **gluconeogenesis** في خلايا الكبد . ويتم ذلك عن طريق تنشيط عديد من الإنزيمات اللازمة لهذه العملية خصوصا الإنزيمات اللازمة لتحويل البيروفات **pyruvate** إلى **phosphoenolpyruvate** (شكل ٥-٧) . كذلك فإن الجلوكاجون ينشط دخول الأحماض الأمينية من الدم إلى خلايا الكبد مما يوفر كميات كبيرة منها لتحويلها إلى جلوكوز . وينشط كذلك إنزيمات الليپاز **lipases** في النسيج الدهني مما يسبب تحرر الأحماض الدهنية والجليسرول (الجليسرول - ولبس الأحماض الدهنية - قد يستعمل عن طريق عملية **gluconeogenesis** في الكبد لتكوين الجلوكوز) .. ويثبط الهرمون كذلك تخزين الجليسيريدات الثلاثية في الكبد .

هرمونات البنكرياس البيبتيدية الأخرى

وهذه الهرمونات تنظم أو تعدل إفراز الإنسولين والجلوكاجون.

١. **السوماتوستاتين (SS) Somatostatin** : يوجد في خلايا (D) في جزر لانجرهانز في البنكرياس - وهذه الخلايا تقع بالقرب من خلايا ألفا (α) وخلايا بيتا (β) في جزر لانجرهانز مما يجعل هرمون السوماتوستاتين يعمل كهرمون موضعي paracrine . هرمون السوماتوستاتين المعزول من البنكرياس مطابق في التركيب لهرمون السوماتوستاتين المعزول من السهيبيوثالامس . ونصف العمر البيولوجي ($T_{1/2}$) للهرمون في الدم حوالي ٣ دقائق .

وللهرمون آثار عديدة مثبتة فهو : يعمل موضعيا (paracrine) في جزر لانجرهانز لتنشيط إفراز الإنسولين والجلوكاجون ؛ ينقص حركة المعدة والإثني عشر والحوصلة الصفراوية ؛ يثبط كل من الإفراز والإمتصاص في القناة الهضمية . وهذه الآثار تشير إلى أن الأثر الرئيسي للهرمون هو إبطاء الفترة التي يحدث فيها تمثيل العناصر الغذائية في الجسم . كذلك فإن أثر السوماتوستاتين في تثبيط إفراز الإنسولين والجلوكاجون ينقص إستهلاك العناصر الممتصة بواسطة الأنسجة - لذا يمنع الإستهلاك السريع للغذاء وبالتالي يجعله متوافرا لمدة أطول .

٢. عديد الببتيد البنكرياسي (PP) Pancreatic Polypeptide :

يفرز من خلايا (F) في جزر لانجرهانز . وهو ببتيد مكون من ٣٦ حمض أميني - وتم عزله في عديد من الثدييات والطيور وتوجد إختلافات قليلة في التركيب بين الأنواع المختلفة . ودرست وظائفه البيولوجية في الطيور (الدجاج) ووجد أنه ينقص جليكوجين الكبد ربما عن طريق تنشيط تخليق الدهون في الكبد ، وتنشيط تحلل الدهون في النسيج الدهني وبذا ينقص الجليسرول وكذلك الأحماض الدهنية الحرة (FFA(s) . وفي الإنسان وجد علاقة عكسية بين عديد الببتيد البنكرياسي والسوماتوستاتين حيث أن عديد الببتيد البنكرياسي يثبط إفراز السوماتوستاتين من البنكرياس والأمعاء ، والسوماتوستاتين يثبط إفراز PP . وإفراز الهرمون ينبيه تناول الطعام الفسي بالبروتين وكذلك نقص مستوى الجلوكوز بالدم.

٣. الأميلين Amylin : تم اكتشاف هذا الهرمون حديثاً ويفرز من خلايا بيتا

(B) فى جزر البنكرياس المفردة للإنسولين . وهو هرمون بيتيدى يحتوى على ٣٧ حمض أمينى وتركيبه قريب من تركيب هرمون الكالمسيونين . ويفرز الأميلين إستجابة لبعض مكونات الغذاء مثل الجلوكوز والحمض الأمينى أرجينين . ويقوم بمعارضة فعل الإنسولين فى عدد من الأنسجة مثل العضلات الهيكلية والكبد .. حيث يعارض أثر الإنسولين على تخليق الجليكوجين .. كما يسودى إلى زيادة مستوى الجلوكوز والأحماض الدهنية الحرة فى الدم . كذلك يلعب الأميلين دوراً حيويّاً فى تمثيل العناصر المعدنية فى الجسم حيث يسبب نقص مستوى الكالسيوم والفوسفات فى الدم - ربما نتيجة لآثره على تثبيط الخلايا المحللة للعظام وتشجيع بناء وتكلس العظام .

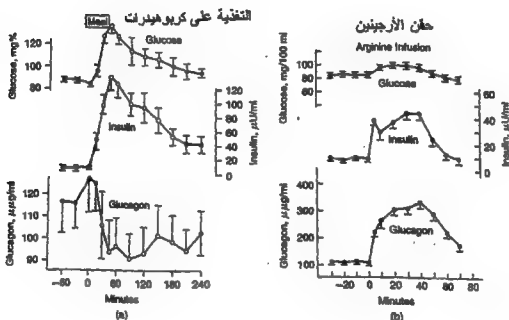
تنظيم وظائف جزر البنكرياس

ينظم إفراز الإنسولين والجلوكاجون من جزر البنكرياس بواسطة عوامل ميتابوليزمية وعصبية وهرمونية لكن جلوكوز الدم هو أهمها فى عملية التنظيم :

١. فزيادة جلوكوز الدم المؤقتة التى تحدث عند تناول الكربوهيدرات تنشط إفراز الإنسولين وتثبط إفراز الجلوكاجون (شكل ٥-١١٥) . كذلك الأحماض الأمينية (الأرجينين واللبوسين) والأحماض الكيتونية (مثل الأسيتواسيتيك) تنشط إفراز الإنسولين وهو مهم لاستهلاك هذه المركبات فى تخليق البروتينات والدهون على التوالي - ومعظم الأحماض الأمينية تنشط إفراز الإنسولين والجلوكاجون (شكل ٥-١٥) . وتثبط إفراز "الإنسولين" بواسطة الأحماض الأمينية مهم حيث أن الإنسولين المفرز ينشط استخدام الأحماض الأمينية فى تخليق البروتين فى العضلات وغيرها من الأنسجة . وإفراز "الجلوكاجون" المصاحب لإفراز الإنسولين يمنع خفض سكر الدم نتيجة إفراز الإنسولين . وعند إعطاء جلوكوز مع الأحماض الأمينية يمنع أثر الأحماض الأمينية فى تثبيط إفراز الجلوكاجون - وهذا يحدث عند إعطاء كربوهيدرات مع البروتين فى الوجبة الغذائية كما فى الإنسان .. أما فى الحيوانات كلة اللحوم فإن إفراز الجلوكاجون يصاحب إفراز الإنسولين نتيجة تناول وجبة بروتينية وهذا له قيمة فى التناقل .

إعطاء الجلوكوز عن طريق الفم له تأثير أكبر فى تثبيط إفراز الإنسولين عنه عند حقن الجلوكوز فى الدم. وهناك ما يثبت أن وجود الجلوكوز فى القساء الهضمية

ينشط إفراز الببتيد المثبط للمعدة (GIP) gastric inhibitory peptide والتي تذهب بعد ذلك عن طريق الدم إلى الجزر البنكرياسية حيث تعمل بالإشتراك مع الجلوكوز على تنشيط إفراز الإنسولين . وهناك عدد من العوامل المسببة لخفض جلوكوز الدم والتي تعطى عن طريق الفم (مثل tolbutamide وغيرها من مشتقات sulfonylurea) تنشط إفراز الإنسولين - وإستمرار إعطائها لفترة طويلة يسبب تضخم خلايا (B) في البنكرياس وقد يؤدي إلى إتهاك الخلايا وموتها (وحدوث مرض السكر diabetes mellitus) نتيجة التنشيط المستمر .



شكل (5-10) : (أ) أثر التغذية على وجة غنية بالكربوهيدرات على تركيزات البلازما من الجلوكوز وهرمونات الإنسولين والجلوكاجون البنكرياسية في الإنسان الطبيعي.
(ب) أثر حقن الأرجينين على مستويات الجلوكوز وهرمونات الإنسولين والجلوكاجون البنكرياسية في الدم الوريدي في الإنسان الطبيعي.

٢. ويصل للبنكرياس ألياف عصبية سمبثولية وباراسمبثولية. وكلا النوعين من الأعصاب تمتد خلايا (α) وخلايا (β) فى جزر لانجرهانز وتؤثر على إفرازاتها - ولو أن خلايا (β) لا تحتاج إلى اتصالات عصبية للقيام بوظيفتها . الأعصاب الباراسمبثوية (المفرزة للأسيتيل كولين) تنشط إفراز الإنسولين . كاتيكولات الأمين (مثل النورإينفرين والإينفرين) سواء من مصدر عصبى أو من غدد صماء تلعب دورا رئيسيا فى تنظيم إفراز خلايا الجزر البنكرياسية - وتؤثر كاتيكولات الأمين على خلايا الجزر البنكرياسية عن طريق المستقبلات الأدرينية . ويؤثر الإينفرين الذى يفرز فى حالة الضغط على مستقبلات ألفا الأدرينية α -AR فى خلايا (β) فى جزر البنكرياس ويثبط إفراز الإنسولين - وتثبط إفراز الإنسولين فى هذه الحالة مفيد للكانن الحى لتوفير الجلوكوز فى الدم للأنسجة مثل المخ والعضلات والكبد (الذى تنشط فى هذه الفترة) بدلا من تخزينه فى صورة جليكوجين أو دهون . كذلك فإن الإينفرين والنورإينفرين تنشط إفراز الجلوكاجون من خلايا (α) من خلال التأثير على مستقبلات بيتا الأدرينية β -AR فى هذه الخلايا - ويصل الجلوكاجون على تنشيط إنتاج الجلوكوز عن طريق gluconeogenesis وإفرازه من الكبد . أى أن الإينفرين المفرز فى حالة الضغوط stress يزيد مستوى سكر الدم عن طريق : يثبط إفراز الإنسولين ؛ ينشط إفراز الجلوكاجون؛ هرمون الإينفرين نفسه يرفع سكر الدم عن طريق تأثيره المباشر على تحلل جليكوجين الكبد .

٣. السوماتوستاتين يثبط إفراز الإنسولين وللجلوكاجون عن طريق التأثير المباشر على خلايا جزر لانجرهانز حيث يسبب نقص تكوين cyclic AMP فى هذه الخلايا عن طريق تثبيط نشاط إنزيم الأدينيل سيكلاز .

الجلوكاجون ينشط خلايا (β) لإفراز الإنسولين ، فى حين أن الإنسولين يثبط إفراز الجلوكاجون من خلايا (α) . وهناك ما يشير إلى أن إحساس البنكرياس للجلوكوز (glucose sensor) يوجد أساسا فى خلايا (β) حيث أن ناقلات الجلوكوز glucose transporters توجد فقط فى خلايا (β) المنتجة للإنسولين وهذه قد يكون لها دور فى قياس مستوى الجلوكوز فى هذه الخلايا .

هرمون النمو مسبب أحيانا لمرض زيادة سكر الدم كما فى حالة زيادة إفراز هرمون النمو فى مرض تضخم الأطراف acromegaly - فهو ينشط إفراز الإنسولين لكن فى نفس الوقت يقلل حساسية الأنسجة السطحية مثل العضلات والنسيج

الدهنى للإتسولين . ودور هرمون النمو فى إفراز الإتسولين قد يكون غير مباشر بسبب زيادة جلوكوز الدم الناتجة عن قيام هرمون النمو بتنشيط أخذ الجلوكوز بواسطة الأنسجة السطحية . ولثر هرمون النمو على إستمرار إفراز الإتسولين قد يودى كذلك إلى نقص (down regulation) مستقبلات الإتسولين - وهذا يودى إلى زيادة لكسبر فى إفراز الإتسولين مما يودى إلى إنهاك خلايا (B) فى البنكرياس وظهور مرض إرتفاع سكر الدم .

الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids (مثل الكورتيزول) تزيد جلوكوز الدم عن طريق تنشيط عملية gluconeogenesis فى الكبد ، وكذلك تزيد أثر كاتيكولات الامين على تحلل الدهون فى النسيج الدهنى . لذا فزيادة إفراز الكورتيزول لفترة طويلة كما فى حالة مرض كوشنج قد يودى إلى مرض إرتفاع سكر الدم .

ملخص عملية تنظيم جلوكوز الدم

فى الشخص للطبيعى ينظم تركيز جلوكوز الدم بدقة عادة فى المدى بين ٨٠-٩٠ ملليجرام/١٠٠ مل من الدم فى الشخص الصائم (فى الصباح قبل الإفطار) . ويزداد هذا التركيز إلى ١٢٠-١٤٠ ملليجرام/١٠٠ مل خلال الساعة الأولى بعد تناول الغذاء - لكن التنظيم للرجعى لتنظيم جلوكوز الدم يعيد تركيزه بسرعة إلى المستوى الطبيعى عادة فى فترة ساعتين بعد نهاية إمتصاص للكربوهيدرات . جلوكوز الدم فى الحيوانات المجترة مثل الماشية والأغنام والماعز للتامة للنمو مقداره ٦٠-٤٠ ملليجرام/١٠٠ مل - أما فى المجترات صغيرة السن التى لم يتطور الكرش بها فمقداره يقارب جلوكوز الدم فى الحيوانات وحيدة المعدة .

ويعمل الكبد كعضو هام منظم لجلوكوز الدم: فعند إرتفاع جلوكوز الدم لتركيزات عالية جدا (بعد وجبة غذائية) يفرز الإتسولين وينشط تخزين $\frac{1}{2}$ كمية الجلوكوز الممتصة (بطريقة شبه فورية) فى الكبد فى صورة جليكوجين - وبذا يخفض جلوكوز الدم إلى المستوى الطبيعى . وبالعكس فعند إنخفاض جلوكوز الدم ينشط إفراز الجلوكاجون الذى يعمل فى الإتجاه العكسى لهرمون الإتسولين ويشجع الكبد على إفراز الجلوكوز مرة أخرى إلى الدم . كذلك فإن نقص جلوكوز الدم يؤثر مباشرة على الهيپوثالامس لتنشيط الجهاز العصبى السمبثاوى وتنشيط إفراز الإبنفرين من نخاع الأدرينال ولذى ينشط إفراز للجلوكوز من الكبد .

وفى "المدى الطويل" (فى فترة ساعات إلى أيام) يفرز كل من هرمون النمو والكورتيزول إستجابة لنقص جلوكوز الدم - وكلا الهرمونين ينقصا معدل إستهلاك الجلوكوز بواسطة معظم خلايا الجسم .. وهذا أيضا يساعد على عودة تركيز جلوكوز الدم إلى المستوى الطبيعى . كذلك عند نقص جلوكوز الدم تتحول معظم أنسجة الجسم إلى استهلاك الدهون والبروتين (بدلا من الكربوهيدرات) كمصدر للطاقة - وبذا يتوفر الجلوكوز للأنسجة التى تعتمد كلية على الجلوكوز كمصدر للطاقة مثل المخ وشبكية العين . كذلك تنشط عملية gluconeogenesis فى الفترة بين الوجبات لتكوين الجلوكوز . ونقص إفراز الإنسولين فى هذه الفترة يثبط استهلاك هذه الكمية البسيطة من الجلوكوز بواسطة العضلات والأنسجة الأخرى - وتوفر الجلوكوز لأنسجة المخ .

الإختلال فى وظائف جزر البنكرياس

الإختلال قد ينتج عنه مرض البول السكرى (diabetes mellitus) بمعنى عمل باللاتينية ، diabetes تعنى زيادة إخراج الماء فى البول). ويصيب هذا المرض نحو 1-2% من شعوب العالم الغربى ونسبة أقل من الشعوب الأخرى .. وحوالى 1/2 سكان العالم بعد سن الأربعين معرضين للإصابة بالمرض . وهذا المرض أقل حوثا فى الحيوانات المستأنسة . وقد ينشأ هذا المبرض فى الطفولة (juvenile - onset) وينتج عن نقص الهرمون . كما قد ينشأ فى العمر الأكبر (maturity - onset) ومعظم هؤلاء المرضى يوجد فى مهم كميات أكبر من الإنسولين لكن أنسجة أجسامهم لا تستجيب للهرمون (insulin - resistance) .. حيث يوجد نوعين من المرض : "type-A" وفيها يحدث نقص عدد مستقبلات الأنسولين و. "type-B" وفيها يحتوى الجسم على أجسام مضادة ضد بعض أجزاء مستقبل الإنسولين مما يسبب ضعف ارتباط الإنسولين مع المستقبل فى الخلايا الهدف .

فى المرضى بالبول السكرى الذين 'يحتاجون للإنسولين insulin-dependent' يوجد انخفاض ملحوظ فى خلايا (β) المفرزة للإنسولين . والمرضى المصابون بمرض البول السكرى فى سن الطفولة تظهر عليهم أعراض المرض فجائيا ربما بسبب الإصابة بفيروس أو عدة فيروسات ولتى تسبب تدمير كافى فى خلايا (β) - ودلما يحتاجون إلى حقنهم بالإنسولين للسيطرة على المرض . أما المرضى الذين يعانون من "عدم الإستجابة للإنسولين insulin-resistance" فإن جزر البنكرياس

عندهم سليمة ومستوى إنسولين الدم مرتفع - وسبب المرض : قد يكون نتيجة المعاملة بالحقن بالإنسولين للمحضر من أنواع (species) مختلفة مما ينتج عنه تكوين أجسام مضادة للهرمون والتي تثبط ارتباط الهرمون مع المستقبل ؛ أو إنتاج هرمون غير طبيعي مما يسبب نقص إنجذابه للمستقبل؛ أو إختلال (نقص) فسي عدد مستقبلات الإنسولين أو إنجذابها للهرمون كما في حالة الأفراد البدينة حيث يقل عدد مستقبلات الإنسولين في الأنسجة. وفي الحيوانات وفي الإنسان يحدث هذا الأثر نتيجة زيادة تناول الغذاء وبالتالي زيادة إفراز الإنسولين الذي يسبب نقص مستقبلاته - وإنقاص تناول الغذاء يخفف هذه الحالة وينشط ارتباط الإنسولين بالخلايا في هؤلاء الأفراد.

وعند غياب الإنسولين تنعكس كل آثاره المعروفة فسي للجسم (شكل ٥-٧) . فيتوقف تنشيط إنزيم مطلق الجليكوجين glycogen synthetase مما يزيد مستوى الجلوكوز -٦- فوسفات (G-6-PO₄) وهذا يزال منه مجموعة الفوسفات بواسطة إنزيم G-6-Pase ويتحول إلى جلوكوز - ويصاحب ذلك نقص نشاط إنزيم الجلوكوكيناز glucokinase . وينتج عن ذلك فقد الجلوكوز من خلايا الكبد وتعطيل دخول الجلوكوز إلى الخلايا . لذا لا تتوفر المادة الأولية لعملية " تحلل الجلوكوز glycolysis " وإنتاج ATP عن طريق دورة كريس Krebs - ويحدث هذا داخل خلايا الكبد وغيرها من الخلايا . ويحدث قلة تكوين ATP من الجلوكوز لدخل الخلايا - أي يحدث جوع في الخلايا cellular famine بالرغم من توفر الجلوكوز في الدم وينتج عن ذلك زيادة تناول الطعام polyphagia . وزيادة سكر الدم يؤدي إلى إخراج كميات كبيرة من البول polyuria والذي يؤدي بالتالي إلى الجفاف والعطش الشديد polydipsia . ويحدث فقد الجلوكوز في البول عند زيادة تركيز جلوكوز الدم عن ١٨٠ ملليجرام/ ١٠٠ مل وقد يفقد مريض البول للسكرى ١٠٠ جم أو أكثر من الجلوكوز في البول يوميا .

وعند نقص الإنسولين يحدث عدم توفر الجلوكوز لعملية تخليق الدهون داخل الخلايا الدهنية مما ينتج عنه زيادة تحلل الدهون وتحرر الأحماض الدهنية والجليسول. وعند زيادة الأحماض الدهنية الحرة يحدث بها أكسدة (β-oxidation) وتكوين أسيتيل كو إنزيم (A) الذي يؤدي إلى زيادة تكوين أجسام كيتونية وترتكبها في الدم (شكل ٥-٩) . ويتبع ذلك زيادة إخراج الأجسام الكيتونية في البول ketonuria . وتخرج الأجسام الكيتونية في صورة أملاح صوديوم لذا ترال كميات كبيرة من الماء (اسموزيا) من البلازما - وهذا يزيد حالة الجفاف الموجودة أصلا نتيجة فقد الماء فسي

البول بسبب زيادة سكر الدم . فقد الصوديوم كذلك بسبب الإضطراب فى أثر البيكربونات على تنظيم pH للبلازما وبذا يزيد الحموضة **acidosis** فى البلازما . كذلك تفقد الكيتونات عن طريق الرتتين وتعطى للأنفاس رائحة مميزة **fruity smell** .

وفى غياب الإنسولين لا تتمكن الأحماض الأمينية والجلوكوز من دخول خلايا العضلات مما يسبب هدم البروتين . الأحماض الأمينية المفردة من العضلات تستخدم عن طريق عمليات إزالة ونقل مجموعة الأمين فى تكوين الجلوكوز وينتج عن ذلك إتران أزوتى سالب . وهدم البروتين يسبب إستنزاف البروتين وإستهلاك الأنسجة والفشل فى النمو (وهو من أعراض مرض البول السكرى فى الأطفال) . وإستنزاف البروتين وزيادة سكر الدم المصاحب له يصاحبه أيضا قلة المقاومة للإصابة بالأمراض .

وقد تحدث أورام مفردة للإنسولين فى جزر البنكرياس - وإفراز الإنسولين من هذه الأورام لا يتأثر بمستوى جلوكوز الدم . وإذا كان الإفراز غير كبير فيمكن معالجة نقص جلوكوز الدم بزيادة تناول الغذاء ، أما إذا كان إفراز الإنسولين كبيرا فلا بد من إزالة الأورام جراحيا حتى لا يودى إلى الوفاة بسبب نقص سكر الدم . كذلك قد تحدث أورام مفردة للجلوكاجون فى خلايا ألفا (α) .

ويمكن التغلب على مشاكل تكوين "الأجسام المضادة" عند إستعمال الإنسولين من مصادر غير بنكرياس الإنسان عن طريق : تحضير الإنسولين الإنسانى عن طريق الهندسة الوراثية ؛ أو غرس جزر لانجرهانز سليمة فى المرضى .

الباب السادس

الهرمونات المنظمة للكالسيوم Calcium Regulating Hormones

أيون الكالسيوم (Ca^{++}) هام في الحديد من الوظائف الفسيولوجية - منها أنه: لازم لنمو العظام ؛ ضروري لإتمام عملية تجلط الدم ؛ يشترك في عملية إنقسام الخلايا وتضاعفها ؛ يساعد (مع Na^+ و K^+) في المحافظة على جهد أغشية الخلايا ؛ ضروري في نقل الإشارة بين مستقبلات الهرمون لتكون و ظهور أثر الرسول الثاني ؛ لازم لتنبية الإنقباض والإفراز .

الكالسيوم وفسيولوجيا العظام

كمية الكالسيوم الموجودة في إنسان وزنه ٧٠ كجم تبلغ نحو ١ كجم (١,٥%) من وزن الجسم) - والمقدار الموجود في السوائل خارج الخلايا حوالي ١ جم وتركيز يبلغ ١٠ ملليجرام لكل ١٠٠ مل في الإنسان . ويوجد الكالسيوم في البلازما في ثلاثة صور : كالسيوم متاين ionized (٥٠%) ؛ كالسيوم مرتبط بـ بروتين خصوصا الألبومين (٤٠%) ؛ كالسيوم مرتبط مع مكونات أخرى مثل المسترات والفوسفات (١٠%) . كل من الكالسيوم المتأين والمرتبط مع المسترات أو الفوسفات قابل للمرور في الأغشية - أي أن حوالي ٦٠% من الكالسيوم الكلي في الدم يمر خلال الأغشية في الجسم . وتمثل الكالسيوم في الجسم يشمل العلاقة بين: المخزن الكبير في الهيكل العظمي ، ومخزن صغير في الأنسجة الرخوة soft tissues ، والمخزن الأصغر في السائل خارج الخلايا . وتحت الظروف الطبيعية لا يتغير تركيز أيون الكالسيوم داخل أو خارج الخلايا إلا في حدود ضيقة بالرغم من التقلبات الكبيرة في تناول الكالسيوم في الأغذية . ويأتي كالسيوم الدم من الوجبة الغذائية حيث يصل إلى الدم بعد نقله نقلا نشطا خلال الأغشية الطلائية للأمعاء . ويمنع فقد الكالسيوم في البول جزئيا بواسطة إعادة الامتصاص النشط خلال الطبقة الطلائية للأنابيب الكلوية . بجانب ذلك تعمل العظام كمصدر مباشر للكالسيوم لكي تتم المحافظة على إتران الكالسيوم في الدم .

وتغطي العظام بنسيج ضام تقع تحته طبقة من الخلايا المولدة للعظم osteoblasts التي تخلق وتفرز جزيئات من الكولاجين collagen ترتب في صورة مادة بينية matrix حول الخلايا المولدة للعظم . وتتميز الخلايا المولدة للعظم باحتوائها على العديد من الريبوسومات وعلى شبكة إندوبلازمية خشنة (RER) كثيفة وجهاز جولجي كبير مما يدل على نشاطها في تخليق البروتين . وتقوم هذه الخلايا بتخليق الكولاجين الذي يمثل ٩٠-٩٥% من الجزء العضوي في المادة البينية . وترتبط أيونات الكالسيوم والفوسفات على أماكن محددة في المادة الكولاجينية البينية حيث ترسب على هيئة هيدروكسي أباتيت hydroxyapatite $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. وترسب فوسفات الكالسيوم عندما يزيد حاصل تركيز $[Ca^{++}] \times [PO_4^-]$ عن حاصل الإذابة عند مكان تكوين العظام . وينشط ترسيب المعادن في العظام تحت ظروف من "القاعدية الموضعية" الناتجة عن نشاط الخلايا المولدة للعظم . وتتحول الخلايا المولدة للعظم المحاطة بالخلايا البينية الكولاجينية المتكاملة إلى خلايا غير نشطة نسبياً تسمى الخلايا العظمية osteocytes . وتتصل هذه الخلايا بالخلايا المجاورة بواسطة زوائد سيتوبلازمية تقع في ممرات دقيقة موجودة داخل المادة البينية تسمى قنوات دقيقة canaliculi - وهذه توفر الوسائل التي عن طريقها تحصل الخلايا العظمية على العناصر الغذائية وتتخلص من نواتج الأيض الغير مرغوبة وتسقبل الهرمونات المنشطة .

أما عملية إزالة المعادن من العظام فتتأثر بخلايا كبيرة عديدة الأنوية تسمى الخلايا المحللة للعظام osteoclasts التي تفرز إنزيم الفوسفاتيز الحامضي acid phosphatase وحامض الهيبوريك hyaluronic acid . وهذه الخلايا تكونت بإلتحام خلايا ملتهمة phagocytes وحيدة الأنوية من نخاع العظام - وهي خلايا تتحرك على سطح العظام وتهدم مكوناتها عن طريق فعل إنزيمات الليسوزومات lysosomes التي تفرزها . ونقص الـ pH موضعياً بواسطة الخلايا المحللة للعظام تحلل الهيدروكسي أباتيت مسببة تحرر الكالسيوم والفوسفات من المادة البينية الكولاجينية .

وتعمل العظام كمخزن للكالسيوم (تحتوي على ٩٩% من كالسيوم الجسم) ونلذك من أجل أخذ سريع وتحرير للكالسيوم أثناء التغيرات اليومية للكالسيوم في البلازما . وتوجد طبقة عظمية سائلة تقع بين طبقة خارجية من الخلايا المولدة للعظام وطبقات داخلية من الخلايا العظمية . والكالسيوم المخزن في الطبقة العظمية السائلة يوجد في

صورة غير مستقرة (labile) وبذا يحفظ من أن يتحول إلى بلوريت هيدروكسي أباتيت hydroxyapatite . والتغيرات اليومية في إنتقال الكالسيوم في الإنسان البالغ في حالة إتزان هي كما يلي تقريبا : كمية الكالسيوم المتناولة يوميا حوالى ١٠٠٠ ملليجرام ، $\frac{1}{2}$ هذه الكمية فقط تمتص في الأمعاء (٣٦٠ ملليجرام) وتدخل إلى المسائل خارج الخلايا (ECF) . جزء من الكالسيوم في ECF يقصد في إقرازات الأمعاء مرة أخرى إلى الأمعاء (ومقداره ١٩٠ ملليجرام) . أى أن صافي الامتصاص في الأمعاء هو ١٧٠ ملليجرام كالسيوم - وهذه هي تقريبا الكمية المفقودة في البول يوميا . وفي العظام حيث المخزن الرئيسى للكالسيوم في الجسم (حوالى ٩٩٠ جم كالسيوم) يحدث تبدل يومى مقداره ٥٥٠ ملليجرام بين العظام وسوائل الجسم . وفى حالة الشخص البالغ فإن كمية الكالسيوم الخارجة من والعائدة إلى العظام متساوية . أما في حالة الطفل النامى فيحدث حجز للكالسيوم Ca-retention يتناسب مع معدل نمو العظام .

وتتحكم ثلاثة هرمونات رئيسية فى إتزان الكالسيوم وهى: الباراثرمون (PTH) ، الكالسيتونين (CT) ، Calcitonin ، والمفسورة الهرمونية من فيتامين D - وهناك عديد من الهرمونات الأخرى التى تؤثر بطريق غير مباشر .

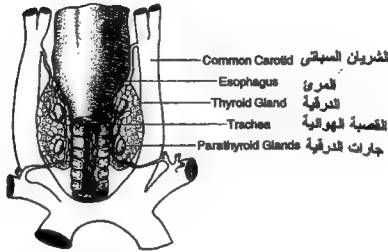


الباراثرمون (PTH) Parathormone

هو أول الهرمونات التى اكتشفت من الهرمونات الثلاثة المتحكم فى إتزان الكالسيوم . فى عام ١٩٢٤ قام كوليب وكلاك Collip & Clark بتحضير أول مستخلص للغدد الجار درقية التى تستطيع علاج الإنقباضات العضلية tetany الناتجة من إزالة الغدد الجاردرقية وصاحب ذلك زيادة فى كالسيوم الدم . ولكون الكالسيوم أساسى فى الوظائف الخلوية فإن الباراثرمون ضرورى للحياة .

ويفرز الباراثرمون من الغدد جارات الدرقية parathyroid glands - وتوجد هذه الغدد فى معظم الثدييات منغمدة على سطح الغدد الدرقية من الخلف (شكل ٦-١) . ويختلف عددها من ٢ - ٨ ويوجد فى الإنسان ٤ غدد - وهى صغيرة الحجم $2 \times 4 \times 6$ مم وكل واحدة تزن حوالى ٣٠ - ٥٠ ملليجرام وهى عادة أكبر فى النساء

عنها في الرجال . وفي الحيوانات المجترة توجد ٢-٤ غدد منغدة في الدرقية .. كما توجد غدد أخرى خارجية تقع أمام الدرقية . وتتكون غدد جارات الدرقية من نوعين من الخلايا : الخلايا الرئيسية **chief cells** وهي مصدر الباراثرمون والأكثر وجودا؛ الخلايا الحمضية **oxyphil cells** ووظيفتها غير معروفة ، وتظهر في الإنسان عند البلوغ ويزداد عددها مع التقدم في العمر . وإزالة غدد جارات الدرقية تؤدي إلى انخفاض مستوى الكالسيوم في البلازما وبالتالي تسبب تشنجات tetany ثم الوفاة . وتم عزل الهرمون الفعال بيولوجيا من غدد الأبقار عام ١٩٢٥ .



شكل (٦ - ١): منظر خلفي للغدة الدرقية في الإنسان مبينا عليها الغدد الجاردرقية المتصلة بها.

ويفرز الهرمون أولا في صورة بادئ بدائي الباراثرمون prepro-PTH (١١٥ حمض أميني) الذي يتحول إلى بادئ الباراثرمون pro-PTH (٩٠ حمض أميني) ثم إلى باراثرمون PTH يتكون من ٨٤ حمض أميني ووزنه الجزيئي ٩,٥٠٠. وتركيب الباراثرمون في الإنسان قريب الشبه للهرمون في الأبقار والخنازير . وفي

جهاز جولجي يخلف الهرمون (في صورة بادئ هرمون) في حويصلات إفرازية تهاجر إلى أطراف الخلية حيث يتم إفراز الهرمون بواسطة الطرد الخلوي ، وتحويل بادئ الباراثرمون إلى الباراثرمون يتم قبل الإفراز مباشرة . ويهدم الهرمون في الدم إلى جزئين رئيسيين أحدهما [PTH-(1-34)] يحتفظ بالنشاط البيولوجي .. والجزء الآخر يضم المقطع ٣٥-٨٤ وهو غير فعال. ونصف الحياة البيولوجية ($T_{1/2}$) للهرمون في دم الأبقار والإنسان من ٣-٤ دقائق . ويهدم الهرمون أساسا في الكلى والكبد .

تنظيم إفراز الباراثرمون PTH

الكمية اليومية لإفراز الباراثرمون في الإنسان حوالي ١ ملليجرام - وينظم إفراز الهرمون من عدد جارات الدرقية بواسطة:

١. مستوى كالسيوم الدم : وتحتوي خلايا الغدة على أماكن تمييز الكالسيوم. تحضين شرائح من جارات الدرقية معمليا (in vitro) مع تركيزات منخفضة من الكالسيوم ينشط إفراز الباراثرمون ، ويحدث العكس عند تركيزات عالية . كذلك يثبط الإفراز عند حقن أيونات الكالسيوم Ca^{++} في الدم في حين ينشط الإفراز عند حقن EDTA وهي مادة رابطة للكالسيوم وتسبب خفض تركيزه في الدم .

٢. مستوى المغنسيوم (Mg^{++}) في الدم : تأثيره على الإفراز مماثل للكالسيوم (يثبط إفراز الباراثرمون) لكنه أقل تأثيرا .

٣. ليس من الواضح أن الفوسفات لها دور في التنظيم .

٤. كذلك توجد مستقبلات أدرينرجية (β -AR) في الغدة ووجد أن هرمون الأدرينرين ينشط إفراز الباراثرمون ؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات تنشط إفراز الهرمون . وبالعكس فإن الصورة الهرمونية لفيتامين D وكذلك الهرمونات تثبط إفراز الباراثرمون .

٥. المعاملة بالثيوفيلين أو cyclic AMP يثبط إفراز الباراثرمون مما يشير إلى اشتراك cyclic AMP في آلية إفراز الهرمون.

الوظائف البيولوجية للباراثرمون PTH

يؤثر الباراثرمون على عديد من الأنسجة - وفي معظم الحالات يرفع بطريقة مباشرة أو غير مباشرة مستوى الكالسيوم ويخفض مستوى الفوسفات في البلازما .

١. تمثيل المعادن في العظام : زيادة تركيز الباراثرمون تسبب زيادة تكوين الخلايا المحلة للعظام osteoclasts . ومنع تكوين الخلايا المولدة للعظام osteoblasts أو تحولها من خلايا متشكلة إلى خلايا غير متشكلة والتي تتحول عن طريق اندماج الخلايا إلى خلايا محلة للعظام osteoclasts . وهذا يسهل إزالة المعادن من العظام وتنشيط نقل الكالسيوم من العظام إلى سائل الجسم . وهناك أدلة قوية على تحول osteoblasts إلى osteoclasts osteoclasts ثلثاها خلال دورة وضع البيض في الطيور . واستجابة العظام المبنية السريعة لهرمون الباراثرمون بزيادة كالسيوم الدم لا تعتمد على زيادة عدد الخلايا المحلة للعظام لكن تحدث على مستوى الخلايا العظمية - وتتضمن فقط إزالة المعدن من الخلايا البينية الكولاجينية. وهذه الخلايا العظمية هي الأكثر عددا في النسيج العظمي وتتأثر بكميات قليلة من الباراثرمون .

٢. أثر الهرمون على الكلية - وهذه تشمل :

(أ) إعادة امتصاص الكالسيوم في الكلية : من الأدوار الفسيولوجية الرئيسية لهرمون الباراثرمون هو زيادة إعادة امتصاص الكالسيوم في الأنابيب البولية للكلية - وإزالة جارات الدرقية يؤدي إلى ظهور الكالسيوم في البول .

(ب) إخراج الفوسفات بواسطة الكلية : يؤثر الباراثرمون على الأنابيب البولية القريبة (proximal) ويسبب زيادة إخراج الفوسفات في البول . وزيادة إخراج الفوسفات في البول ينشط تآكل كالسيوم البلازما عن طريق خفض حاصل تركيز $[Ca^{++}] \times [PO_4]$.

(ج) آثار أخرى للهرمون على الكلية : وهذه تشمل - زيادة إعادة امتصاص المغنسيوم Mg^{++} ؛ منع إعادة امتصاص البيكربونات HCO_3^- .. ومنع إخراج أيون الهيدروجين (H^+) - وينتج عن ذلك زيادة الحموضة نتيجة التمثيل الغذائي (metabolic acidosis) وهذه تشجع إزالة الكالسيوم من بروتينات البلازما ومن العظام وهذا يزداد الكالسيوم المتأين في الدم .

٣. تنظيم تخليق فيتامين D : من الأدوار الرئيسية للباراثيرون في تنظيم إيزان الكالسيوم هو تنشيط تخليق الصورة الهرمونية لفيتامين د $[1,25-(OH)_2-D_3]$ بواسطة الكلية .

٤. إمتصاص الكالسيوم في الأمعاء : الهرمون ينشط إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء - لكن هذا التأثير غير مباشر حيث يعمل عن طريق إثارة على تمثيل فيتامين D .

٥. آثار أخرى للهرمون: الهرمون يزيد معدل الانقسام لكرات الدم الحمراء والخلايا الليمفاوية (T-cells) .. وفي خلايا الكبد ؛ كذلك يسبب اتساع الأوعية الدموية vasodilation في الشرايين الناتجة في الكلاب ؛ والهرمون يزيد إفراز البرولاكتين من النخامية الأمامية ؛ ويقلل مستوى الكالسيوم بالبلين عند معالجة الحيوانات الحلابة به.



هرمون الكالسيتونين Calcitonin

عند حقن أملاح الكالسيوم في حيوان تجارب يرتفع مستوى الكالسيوم في البلازما لكن يعود هذا المستوى بسرعة إلى المستوى الطبيعي . وعند حقن مواد رابطة للكالسيوم (chelators) ينخفض مستوى الكالسيوم في البلازما - لكن يعود المستوى إلى المستوى الطبيعي بعد إيقاف حقن المواد الرابطة . لكن عند إزالة الغدة الدرقية تفشل مستويات الكالسيوم في العودة إلى المستوى الطبيعي (سواء بالزيادة أو النقصان) . وهذا الفشل يفسر جزئيا بسبب غياب الباراثيرون PTH (الذى يرفع مستوى كالسيوم الدم) وذلك نتيجة إزالة غدد جارلات الدرقية عند إزالة الدرقية . كذلك فإن "غدة الدرقية" تنتج هرمون يقوم بخفض مستوى كالسيوم الدم عند ارتفاعه وسمى هذا الهرمون الكالسيتونين (CT) calcitonin .

وتتكون الغدة الدرقية أساسا من خلايا حويصلية follicular cells والتي تعمل على بناء وتخزين هرمونات الدرقية . لكن هناك خلايا أخرى تقع خلال الخلايا الحويصلية تسمى الخلايا الجار حويصلية parafollicular cells أو الخلايا الرافعة clear cells (C-cells) وهذه الخلايا تبني وتفرز هرمون الكالسيتونين. وفي جنين

الإنسان يبدأ ظهور للنشاط الوظيفي في الخلايا الجار حويصلية عند بداية تكلس العظام مما يشير إلى أهمية دور الكالسيونين في نمو العظام في الجنين . وقد تم عزل وتنقية ومعرفة تركيب هرمون الكالسيونين في عام ١٩٦٨ من أورام سرطانية في الغدة الدرقية حيث أن التركيز منخفض في الدرقية الطبيعية. ويتكون الهرمون من ٣٢ حمض أميني ويحتوي على رابطة ثنائي الكبريت بين الحامضين الأمينيين ١، ٧ - وتوجد مجموعة "amide" عند النهاية الكربوكسيلية (شكل ٦-٢) . ويخلق الهرمون أولاً في صورة بادئ هرمون . تركيز الهرمون في الدم في الإنسان ١٠٠-٥ بيكو جرام/مل وفي الماشية ١٠٠-٢٥٠ بيكو جرام/مل ، ونصف العمر البيولوجي (T_{1/2}) للهرمون في الدم ٥ دقائق .



شكل (٦ - ٢) : تركيب جزئ الكالسيونين موضعاً وجود حلقة ثنائية الكبريت .

تنظيم إفراز هرمون الكالسيونين (CT)

يعتبر تركيز الكالسيوم بالدم والسوائل خارج الخلايا هو المنظم الرئيسي لإفراز الكالسيونين . وهذا يتضح من :

١. حقن دم على في تركيز الكالسيوم خلال الدرقية بنشط إفراز الكالسيونين .
كذلك تحضين نسيج الدرقية معمليا في محلول مرتفع في تركيز الكالسيوم بنشط إفراز الهرمون.

٢. وفي الإنسان تناول الكالسيوم في الغذاء (وبالتالي زيادته في البلازما) يصاحبه زيادة مماثلة في تركيز الكالسيونين في الدم . وعند وضع كميات قليلة جدا من الكالسيوم في معدة الخنزير بدرجة لا تسبب زيادة محسوسة في كالسيوم الدم .. يزداد مستوى الكالسيونين في الدم عدة أضعاف . وقد افترض وجود عامل في القناة الهضمية (بالإضافة للكالسيوم) يسبب إفراز الكالسيونين . وهذا العامل المنشط هو هرمون الجاسترين gastrin وكذلك الكوليسستوكينين (CCK) cholecystokinin وهو مشابه في التركيب مع الجاسترين . والمنبهات الفسيولوجية التي تزيد مستوى الجاسترين في الدم تسبب زيادة موازية في إفراز الكالسيونين - وفي بعض المرضى بزيادة نشاط المعدة يرتفع مستوى الكالسيونين في الدم .

٣. الغدة القبل خيشومية ultimobranchial gland توجد في الثغريات الغير كتيبة وتتكون كلية من خلايا مفرزة للكالسيونين . وخلايا هذه الغدة المعزولة من الأسماك إستعملت معمليا لعمل دراسات على إفراز الكالسيونين. وقد وجد أن الجلوكاجون والبنيتاجاسترين والسكرتين تقشط إفراز الكالسيونين . وقد وجدت علاقة تآزرية بين السكرتين والهرمونين الآخرين على إفراز الكالسيونين من هذه الخلايا في الأسماك .

٤. زيادة إفراز الكالسيونين إستجابة لحقن الكالسيوم أكبر في النكور عنه في الإناث . المستوى الأساسي (basal level) للكالسيونين والإستجابة للكالسيوم يقل مع التقدم في العمر في كلا الجنسين . ولثبتت الدراسات على الحيوانات أن الإستروجينات والأندروجينات تنشط إفراز الكالسيونين - والنقص للتكرجي في وظائف الغدد الجنسية قد يسبب التغيرات المرتبطة بالعمر والجنس في إفراز الكالسيونين في الإنسان .

٥. وهناك ما يؤكد أن cyclic AMP هي الرسول الثاني الذي ينظم إفراز الكالسيونين .

الوظائف البيولوجية لهرمون الكالسيتونين (CT)

١. تمثيل المعادن في العظام: من أهم وظائف الكالسيتونين هو منع ارتفاع الكالسيوم في الدم . فبعد امتصاص كالسيوم الغذاء وارتفاع مستواه في الدم ينشط إفراز الكالسيتونين وينشط ترسيب الكالسيوم والمعادن في الهيكل العظمي. كذلك فإن الكالسيتونين يمنع فقد الكالسيوم من الهيكل العظمي عن طريق تثبيط نشاط الخلايا المحللة للعظام التي تحتوي أغشيتها على مستقبلات الكالسيتونين . والكالسيتونين يؤثر على الخلايا المحللة للعظام في دقات ويمنع قدرتها على الإلتهم - ويقلل مستوى كالسيوم الدم وإخراج الحمض الأميني الهيدروكسي بروتين hydroxyproline (من الكولاجين) مما يعنى إيقاف الهدم في المعادن والمادة البينية الكولاجينية . ويمنع الكالسيتونين فقد الكالسيوم من العظام خلال فترات الحاجة الشديدة للكالسيوم (مثل الحمل وإبرار اللبن ولثناء الفترات الطويلة للحرمان من الكالسيوم). وقد وجدت مستويات عالية من الكالسيتونين في الدم أثناء الحمل وإبرار اللبن وذلك لحماية الأم ضد الزيادة الشديدة في إزالة المعادن (demineralization) من الهيكل العظمي .

إفراز الكالسيتونين إستجابة لدخول الغذاء إلى القناة الهضمية بسبب تحرك الكالسيوم من السيرم إلى منطقة المعادن في العظام . وهذا الكالسيوم غير مستقر حيث يعود إلى المنطقة خارج الخلايا عند انخفاض مستوى الكالسيوم في الدم بعد فترة من تناول الغذاء . عودة الكالسيوم للغير مستقر إلى السائل خارج الخلايا (ومنها الدم) يثبط إفراز الباراثرمون - وهذا التثبيط حماية فعالة ضد إمتصاص العظام (resorption) أثناء الصيام .

٢. تنظيم تمثيل فيتامين D : يلعب الكالسيتونين دورا مباشرا فى تنظيم تمثيل فيتامين D . كذلك يلعب دور غير مباشر عن طريق خفض مستوى كالسيوم الدم مما ينتج عنه زيادة إفراز الباراثرمون - وهرمون الباراثرمون ينشط إنتاج وإفراز الصورة الهرمونية من فيتامين D₃ في الكلية $[1,25 - (OH)_2 - D_3]$.

٣. دور الكالسيتونين كهرمون للشبع (Satiety Hormone): حقن الكالسيتونين تحت الجلد يثبط تناول الغذاء في القتران والقروء - كذلك فإن حقن الكالسيتونين في بطينات المخ في الفأر يثبط تناول الغذاء أى يؤثر على الجهاز العصبي المركزي . لذا فإن الكالسيتونين المفرز في الجسم يشترك في تنظيم تناول

الغذاء والشهية تحت ظروف خاصة كما في مرحلة الطفولة وإبرار اللبن أو زيادة الحاجة للكالسيوم (الجوع للكالسيوم) .

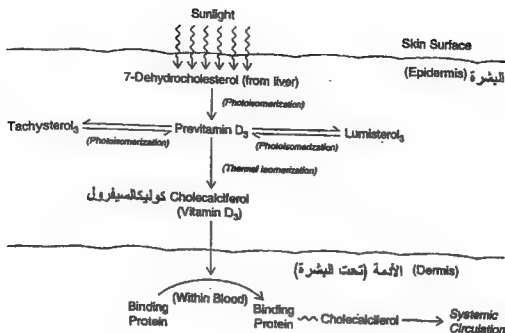


فيتامين د (Vitamin D)

فيتامين د إسم أعطى لمركبين ينوبان فى الدهون هما الكوليكالسيفرول $\text{cholecalciferol (D}_3\text{)}$ والإرجوكالسيفرول $\text{ergocalciferol (D}_2\text{)}$ وللذان يعملان على منع أو علاج مرض الكساح rickets . والكساح مرض ينتج من فشل العظام فى التكلس بطريقة سليمة فى الأطفال - وقد ساد الاعتقاد منذ البداية أن للمرض سببه نقص التعرض لأشعة الشمس أو لنقص بعض العوامل الغذائية . وفيتامين د بادی (precursor) لواحد أو أكثر من الهرمونات شبه الإستيرويدية التى تنتج بواسطة أنسجة محددة فى الجسم . ومشتقات فيتامين د تعمل على عدة أنسجة هدف وفى غيابها يحدث فشل لعملية ترسيب المعادن بالعظام.

تخليق وتمثيل فيتامين D

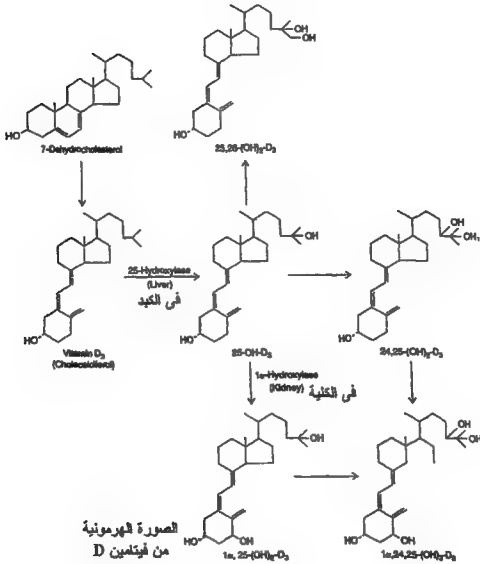
اكتشف فى عام ١٩٢٤ أن تعريض بعض الأغذية للإشعاع كان فعالا فى علاج كساح الأطفال (مشابه لما يحدث عند تعريض الحيوان أو الإنسان نفسه للإشعاع مباشرة) . وكما هو موضح فى (شكل ٦-٣) ينتج فيتامين D_3 (الكولى كالسيفرول cholecalciferol) فى بشرة جلد الإنسان نتيجة فعل الأشعة فوق بنفسجية على جزئ بادی هو $7\text{-dehydrocholesterol}$ الذى يتحول أولا إلى بادی فيتامين D_3 (previtamin D_3) والذى يتحول بعد ذلك فى الجلد تحت تأثير الحرارة thermal isomerization إلى فيتامين D_3 . وينتقل هذا المركب من الجلد إلى الدورة الدموية بواسطة بروتين رابط لفيتامين د يسمى الترانس كالسيفرين transcalciferin . وقد يتحول بادی فيتامين D_3 أيضا فى الجلد تحت تأثير استمرار التعرض للإشعاع إلى مركبات أخرى غير نشطة بيولوجيا (وهى lumisterol , tachysterol) ولا تنتقل إلى الدورة الدموية ويبقى فى الجلد كمادة مخزنة للتحويل مرة أخرى إلى بادی فيتامين D_3 . وفى بعض الحيوانات فإن فيتامين D_2 قد يكون فعالا بيولوجيا مثل فيتامين D_3 .



شكل (٦-٣): أثر الضوء في تنشيط تكوين الكوليالكاليفيرول (فيتامين D₃) في الجلد ثم نقله إلى الدورة الدموية بواسطة البروتين الرابط للفيتامين.

فيتامين D₃ (cholecalciferol) غير نشط بيولوجيا عند التركيزات الفسيولوجية حيث يجب أن يتحول أولا إلى 25-hydroxycalciferol (25-OH-D₃) ويتم ذلك في الكبد في الثدييات (شكل ٦-٤) .. وفي الدجاج يوجد إنزيم 25-OH ase الذي يقوم بهذه العملية في أماكن خارج الكبد مثل الأمعاء والكلى . عقب ذلك ينتقل مركب 25-OH-D₃ عن طريق الدم إلى الكلى حيث يتحول بواسطة إنزيم 1α-OH ase (في الميتوكوندريا) إلى مركب 1,25-(OH)₂-D₃ وهو الصورة الفعالة للهرمون - وهو يعتبر هرمون لأنه [1,25-(OH)₂-D₃]

يحمل في الدم من مكان تخليقه في الكلية إلى الخلية الهدف في الأمعاء وغيرها من الأنسجة . والكلية (in vitro) تستطيع تحويل 25-OH-D_3 إلى الهرمون النشط .



شكل (٦ - ٤) : خطوات التخليق الحيوي لفيتامين D.

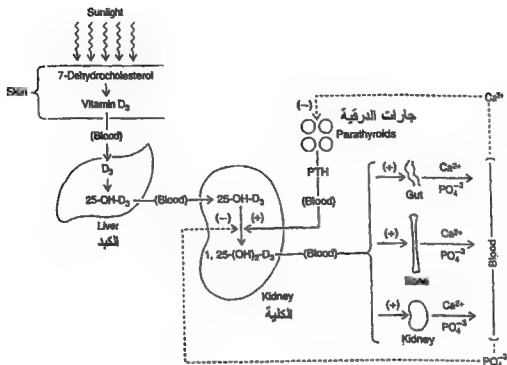
وعند إزالة الكلية في الفئران يمنع تكوين الهرمون . وتجدر الإشارة إلى أن المشيمية في الإنسان تنتج أيضا $[1,25 - (OH)_2 - D_3]$ وهذا قد يكون له أهمية فسي مقابلة زيادة الحاجة للكالسيوم في فترة الحمل . ويرتبط فيتامين D_3 ومشتقاته التي تحتوي على مجموعة (OH) مع البروتين الرابط (ترانس كالسفرين) في البلازما . ويوجد في ميكوندريا الكلية إنزيم آخر هو $24-OHase$ وينتج عنه تكوين مركب $24, 25 - (OH)_2 - D_3$ وهو غير نشط بيولوجيا في الثدييات .. رغم أنه قد يلعب دورا في تكوين العظام والبيض في الطيور.

ومستوى هرمون $D_3 - (OH)_2 - 1,25$ في الدم في الإنسان $20-50$ بيكو جرام/مل (وحوالي 26 بيكو جرام/مل في الكلاب و 47 بيكو جرام/مل في الخنازير) - ومتوسط نصف العمر البيولوجي ($T_{1/2}$) في الدم في الإنسان نحو 3 ساعات .

تنظيم تمثيل فيتامين (D)

إنزيم 1α -hydroxylase ($1\alpha-OHase$) في الكلية هو إنزيم رئيسي في تخليق $D_3 - (OH)_2 - 1, 25$ ، لذا فإن نشاط هذا الإنزيم ينظم بدقة بواسطة عوامل هرمونية وغير هرمونية تتحرر عند نقص مستوى الكالسيوم الدم . وهناك علاقة عكسية بين مستوى الكالسيوم الدم ومقدرة الحيوان على إنتاج $[1,25-(OH)_2-D_3]$.. حيث تزداد هذه المقدرة في حالة نقص الكالسيوم الدم وتثبط في حالة زيادة الكالسيوم الدم . وعند تثبيط تخليق $1,25-(OH)_2-D_3$ ينشط تخليق $D_3 - (OH)_2 - 24, 25$.

والظروف التي تنبه إفراز هرمون الباراثرمون (PTH) تشجع تخليق هرمون $D_3 - (OH)_2 - 1, 25$. فإخفاض الكالسيوم الدم ينشط إفراز PTH من جارات الدرقية الذي يعمل بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على زيادة نشاط إنزيم $1\alpha-OHase$ في الكلية . عقب ذلك تقوم $D_3 - (OH)_2 - 1, 25$ الناتجة : بتنشيط إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء ، وزيادة تحرر الكالسيوم من العظام ، وتنشيط إعادة إمتصاص الكالسيوم من الكلية (شكل ٦-٥) . وعند زيادة مستوى الكالسيوم في الدم تحدث تغذية رجعية لتثبيط تخليق الباراثرمون . وفي غياب أي تنشيط آخر لإنزيم $1\alpha-OHase$ يزداد نشاط إنزيم $24-OHase$ ، ولذا فأى كمية موجودة من $D_3 - (OH)_2 - 25$ تتحول إلى المركب الغير فعال $D_3 - (OH)_2 - 24, 25$.



شكل (٦ - ٥) : آلية تنظيم التخليق الحيوي لفيتامين D.

كذلك فإن الباراثرمون ينشط بإخراج الفوسفات بواسطة الكلية - والمستويات المنخفضة من الفوسفات في الدم تزيد نشاط إنزيم $1\alpha\text{-OHase}$ في الكلية وبالتالي إنتاج $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ، في حين أن المستويات العالية من الفوسفات تثبط إنتاج الهرمون. وتحتوي خلايا الغدة الجاردرقية على مستقبلات لـ $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ ، وهناك ما يشير إلى أن هرمون $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ يغذى رجوعاً على الجاردرقية لتنظيم تخليق الباراثرمون.

الوظائف البيولوجية لفيتامين (D)

يقوم هرمون $1,25\text{-(OH)}_2\text{-D}_3$ الذي يطلق عليه مجازاً فيتامين D بتأثيرات فسيولوجية هامة على الأمعاء والعظام والكلية وغيرها من الأعضاء كالآتي:

١. **التأثير على الأمعاء :** يعمل الهرمون على تشجيع إمتصاص الكالسيوم والفوسفات في الأمعاء وذلك من خلال تسهيل الإنتشار إلى داخل الخلية (من الناحية المخاطية إلى الناحية المصلية) بواسطة البروتين الرابط للكالسيوم الموجود بالبلازما.

٢. **التأثير على العظام :** يظهر مرض كساح العظام عند غياب أشعة الشمس أو عند عدم توفر مصدر غذائي للمواد الأولية لفيتامين D. ورغم أن فيتامين D ضروري للنمو الطبيعي وسلامة العظام، فإنه يسبب أيضا إزالة المعادن من العظام بهدف الحصول على الكالسيوم (وربما الفوسفات) لتوفير المستويات المناسبة من هذه الأيونات في البلازما لبناء عظام جديدة.

٣. **التأثير على الكلية :** يقوم هرمون $1,25-(OH)_2-D_3$ بتنشيط إعادة إمتصاص الكالسيوم في الأنابيب البولية بالكلية. كذلك للهرمون دور مباشر مشجع لإحتجاز الفوسفات عن طريق الأنابيب البولية القريبة في الكلية. ولقد أكد ذلك وجود مستقبلات خاصة لـ $1,25-(OH)_2-D_3$ في سيتوبلازم خلايا الكلية في الفأر - كما ثبت وجود البروتين الرابط للكالسيوم في الكلية والذي يسهل إعادة إمتصاص الكالسيوم بواسطة الأنابيب البولية.

٤. **التأثير أثناء الحمل :** تفرز الغدة النخامية عامل (ربما البرولاكتين) يقلل مستوى البروتين الرابط لهرمون $1,25-(OH)_2-D_3$. وقد لوحظ أنه خلال فترات زيادة البرولاكتين (أثناء الحمل وإدرار اللبن) يحدث نقص في تركيز هذا البروتين الرابط. ومن جهة أخرى فإن الأندروجينات تزيد تركيز هذه البروتينات بالبلازما. ومن الجدير بالذكر أن البرولاكتين الذي ينظم تركيز البروتين الرابط للهرمون ينظم هو الآخر بواسطة $1,25-(OH)_2-D_3$.

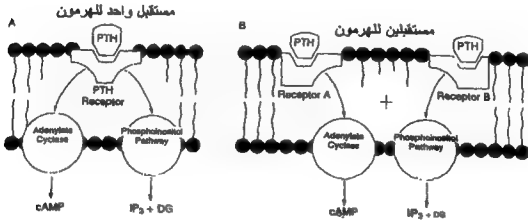
٥. **وضع البيض في الطيور :** عملية تكوين ووضع البيض في الطيور (قسي السمان quail) من العمليات التي يقوم الهرمون بدور هام فيها - حيث يزداد تركيز هرمون $1,25-(OH)_2-D_3$ خلال اليوم السابق للتبويض ويقل بعد ٦ ساعات من وضع البيض .

وهناك عدد كبير من أنسجة للجسم تتقوى على مستقبلات لهرمون $1,25-(OH)_2-D_3$ ومنها : الجلد - الغدة النخامية - المشيمة - المخ - وبعض الغدد الصماء (الجاردرقية والنخامية والبكريس) .. وهذا يشير لوجود دور للهرمون في نشاط هذه

الأنسجة . كما أن الهرمون يلعب دورا في عمليات تطور الأنسجة مثل خلايا الدم وخلايا الجلد وتنظيم تكوين الخلايا المناعية بالجسم .

آليات عمل الهرمونات المنظمة لإتزان الكالسيوم

١. الباراثرمون (PTH) Parathormone : يعمل الباراثرمون على حفظ تركيز أيونات الكالسيوم بالدم عند مستوى ثابت تقريبا وذلك بتأثيره على العظام والكلية . ويقوم الهرمون بالإرتباط مع مستقبلاته على غشاء الخلية ويتبع ذلك (شكل ٦-٦) تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز **adenylate cyclase** وزيادة إنتاج **cyclic AMP** في الميتوبلازم . كذلك فإن إرتباط الباراثرمون مع المستقبل يؤدي إلى تنشيط إنزيم **phospholipase C (PLC)** الذي يتبعه تحلل **phosphatidyl inositol** إلى **inositol triphosphate (IP₃)** و **diacylglycerol (DG)** . ويؤدي **IP₃** إلى تحرير الكالسيوم المخزن داخل الشبكة الإندوبلازمية وبالتالي إلى زيادة تركيز الكالسيوم في الميتوبلازم ، في حين أن **DG** ينشط إنزيم **protein kinase C (PKC)** . ويلعب **PKC** (مع **IP₃**) دورا هاما في عودة تركيز الكالسيوم داخل الخلايا إلى المستوى الطبيعي . ويشير (شكل ٦-٦) إلى احتمالين : وجود مستقبلين للهرمون الباراثرمون ؛ أو وجود مستقبل واحد للهرمون ثم الإرتباط (عن طريق نوعين من **G-proteins**) مع عوامل مستجيبة مختلفة .



شكل (٦ - ٦) : نموذج لنوعين من المستقبلات لعمل PTH على خلاياه الهدف.

كذلك فإن الباراثرمون يشجع تخليق هرمون $[D_3-(OH)-1,25]$ في الكلية - وهذا له دور مجيز (permissive action) لأثر الباراثرمون على تحرك الكالسيوم من العظام .

٢. الكالسيتونين (CT) Calcitonin : كل جزئ الهرمون (٣٢ حمض أميني) لازم للنشاط البيولوجي . ويفقد الهرمون نشاطه البيولوجي عند كسر رابطة ثنائي الكبريت بين الحامضين الأمينين ١، ٧ - أو عند أكسدة الحمض الأميني الميثيونين methionine (الحمض الأميني رقم ٨ في هرمون الإنسان) . وتوجد مستقبلات لهرمون الكالسيتونين في عدة أنسجة مثل العضلات الهيكلية والكلية والعظام وغيرها - وفيها ينشط الهرمون إنزيم الأدينيل سيكلاز وتكوين cyclic AMP التي تتوسط عمل الهرمون في خفض كالسيوم الدم وتشجع ترسيبه في العظام .

٣. فيتامين D : آلية عمل فيتامين D مشابهة للهرمونات الإسترويدية حيث يرتبط مع مستقبلاته الموجودة في سيتوبلازم الخلية الهدف (خاصة الخلايا الطلائية للأمعاء) ثم ينتقل إلى النواة حيث يرتبط مع أماكن خاصة على كروماتين النواة . ثم تنشط جينات خاصة لتكوين m-RNA (s) خاصة تعمل كشفرة لتكوين بروتينات معينة . وتخلق عديد من البروتينات في الأمعاء استجابة للهرمون أحدها هو السيروتين الرابط للكالسيوم Ca-binding protein (CaBP) .. وهذا البروتين (بجانب إنزيم ATP ase) ينشط إنتقال أيونات الكالسيوم وامتصاصها في خلايا الأمعاء . ويؤكد ذلك أن هناك فترة تبلغ نحو ساعتين بعد المعاملة بالهرمون وقبل ظهور أثره (lag period) مما يشير إلى تخليق بروتينات جديدة تقوم بعمل الهرمون .

وتوجد مستقبلات الهرمون في خلايا العظام حيث ينشط بدرجة كبيرة (١٠٠ ضعف) تكوين البروتين الرابط للكالسيوم CaBP، وكذلك ينشط إنزيم الفوسفاتيز القاعدي alkaline phosphatase الذي يلعب دورا هاما في تكلس العظام - أي أن فيتامين D ينشط ترسيب المعادن في العظام . كذلك ينشط الهرمون تخليق البروتين الرابط للكالسيوم في الأنابيب البولية البعيدة للكلية .

هرمونات أخرى لها علاقة بتمثيل الكالسيوم وتكوين العظام

الباراثرمون وفيتامين D وبدرجة أقل الكالسيتونين هي الهرمونات الرئيسية المنظمة لتمثيل الكالسيوم . لكن هناك هرمونات أخرى لها تأثيرات هامة على تمثيل

المعادن وتكوين العظام . ومن هذه الهرمونات : هرمونات الغدة الجنسية (الإستروجينات والأندروجينات) والجلوكوكورتيكويدات وهرمونات الدرقية وهرمونات النمو .

١. الإستروجينات والأندروجينات : تساهم هرمونات الغدة الجنسية في نمو وبناء العظام خاصة عند البلوغ . ففي الإناث البالغة يقوم الإستروجين بحماية الهيكل العظمي عن طريق تثبيط فعل الباراثرومون على تحلل العظام .. وفي نفس الوقت يسهل عمله على الكلية ربما عن طريق زيادة مستقبلات الباراثرومون . لذا فإن الميدات عقب توقف الطمث menopause يتعرضن لمرض هشاشة العظام osteoporosis وسهولة كسرها مما يدعو إلى الحاجة للعلاج بالإستروجين . والمعاملة بالإستروجين تؤدي إلى زيادة cyclic AMP بالبول وإخراج الفوسفات في البول وزيادة إنتاج $[1,25-(OH)_2-D]$ - وزيادة هرمون فيتامين D تؤدي إلى زيادة إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء والحصول على إيزان موجب للكالسيوم . والتمسكترون كذلك يحمي الرجال من هشاشة العظام كما يتضح من زيادة ظهور ضعف العظام في الرجال عند التقدم في العمر .

٢. الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids : المستوى الفسيولوجي من هذه الهرمونات ضروري لنمو العظام - في حين أن زيادة إفراز هذه الهرمونات (كما في حالة مرض كوشنج) يؤدي إلى تثبيط نشاط الخلايا المولدة للعظام في بناء العظام ، وإلى زيادة فقد الكالسيوم في البول وضعف إمتصاصه من الأمعاء . كما تؤدي الجلوكوكورتيكويدات إلى زيادة نشاط الغدة الجار درقية وزيادة إفراز الباراثرومون ، وبالتالي يزداد فقد الكالسيوم من العظام . هذا بالإضافة إلى تأثير الجلوكوكورتيكويدات المنبط لنشاط الغدة الجنسية . وكلا التأثيرين يفسر فعل الجلوكوكورتيكويدات المؤدي إلى هشاشة العظام .

٣. هرمونات الغدة الدرقية (T_3 , T_4) : هرمونات الدرقية هامة لنمو العظام خاصة في مرحلة ما قبل البلوغ - فنقص نشاط الغدة الدرقية يؤدي إلى تأخر نمو العظام وعدم تكاملها . أما في حالة الزيادة الكبيرة في نشاط الدرقية hyperthyroidism فيشجع T_3 , T_4 إمتصاص كالسيوم العظام الذي يدخل إلى الدورة الدموية ويؤدي إلى نقص إفراز الباراثرومون وبالتالي إلى زيادة إخراج الكالسيوم في البول . ونقص مستوى الباراثرومون في الدم يؤدي إلى نقص تخليق $1,25-(OH)_2$

D₃ وبالتالي إلى نقص إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء . وزيادة نشاط الدرقية قد يؤدي إلى هشاشة العظام .

٤. **هرمون النمو** : يؤثر هرمون النمو على الكبد منتجاً السوماتوميدين C somatomedin الذى يشجع نمو العظام خاصة فى الأطفال والحيوانات الصغيرة . وفى الإنسان توجد حالة معروفة باسم Laron dwarfs حيث يكون مستوى هرمون النمو فى الدم مرتفع ويكون سبب القزامة هو إنخفاض مستوى السوماتوميدين فى الدم . وزيادة إفراز هرمون النمو فى الحيوانات البالغة يسبب عدم تناسق فى عظام الجسم (acromegaly) - الذى يتميز بسرعة تكوين العظام ومرعة إمتصاصها (مع تغلب سرعة تكوين العظام على الإمتصاص) . وفى حالة نقص إفراز هرمون النمو فى الحيوانات الصغيرة فإن إعطاء هرمون النمو يؤدي إلى تشجيع النمو العام بواسطة السوماتوميدين ويشجع كذلك إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء عن طريق آلية مستقلة عن أثر فيتامين D - كما يشجع بدرجة كبيرة إعادة إمتصاص الفوسفات من الكلية .

الإضطرابات فى إتران الكالسيوم

Disorders of Calcium Homeostasis

نقص أو زيادة إنتاج الباراثرمون يؤدي إلى نقص أو زيادة مستوى كالسيوم الدم على التوالي . ونظرا لأهمية الباراثرمون فى تشجيع تخليق الصورة الهرمونية لفيتامين د $[1,25-(OH)_2-D_3]$ ، فإن ظهور أى اختلال فى كالسيوم الدم يرتبط مباشرة مع نقص أو زيادة مستويات هذا الهرمون الإستيرويدي . وتلعب أيونات الكالسيوم دورا هاما فى تنبيه وإثارة الأعصاب والعضلات - ولذا فإن التغير فى تراكيزات الكالسيوم خارج الخلايا يؤثر على انتقال الإشارات العصبية وإنقباضات عضلات القلب والعضلات الهيكلية مما يؤدي إلى مشاكل مرضية خطيرة .

(أ) زيادة نشاط الغدة الجار درقية Hyperparathyroidism :

زيادة إفراز الباراثرمون . وتوجد حالتين : زيادة نشاط الجار درقية الأولى (primary) والتى يحدث بسبب زيادة عدد ونشاط خلايا الغدة المفرزة للهرمون - وينتج عن ذلك "زيادة" كبيرة فى مستوى كالسيوم الدم "وزيادة" مستوى $1,25-(OH)_2-D_3$ فى الدم ؛ زيادة نشاط الجار درقية الثانوى (secondary) وهذا يحدث نتيجة خلل فى فعل الباراثرمون على الأنسجة وقد يكون نتيجة فشل كلوى مزمن -

وهذا يؤدي إلى نقص تخليق $1,25-(OH)_2D_3$ (وبالتالي نقص امتصاص الكالسيوم من الأمعاء) وكذلك إلى نقص كالسيوم وزيادة فوسفات الدم ، وينتج عن نقص كالسيوم الدم زيادة إفراز الباراثرمون .

(ب) نقص نشاط الغدة الجاردرقية Hypoparathyroidism : أول

أعراض نقص نشاط الغدة الجاردرقية هو إنخفاض مستوى الكالسيوم في الدم - وهذا يرجع جزئيا إلى نقص مستوى هرمون فيتامين د $[1,25-(OH)_2D_3]$ في الدم . وزيادة الفوسفات في الدم الناتجة عن نقص إفراز الباراثرمون تؤدي أيضا إلى تثبيط إنتاج $1,25-(OH)_2D_3$. ويمكن إعادة مستوى كالسيوم الدم إلى المستوى الطبيعي بالمعاملة بهرمون $1,25-(OH)_2D_3$ أو أحد مشتقاته . ومن أهم أعراض نقص نشاط الغدة الجار درقية هو ظهور تشنجات وتقلصات في عضلات الوجه والرسغ. وهناك حالة تسمى نقص نشاط الجار درقية الكاذب pseudohypoparathyroidism وفي هذا المرض ينخفض مستوى كالسيوم الدم لكن "يزداد مستوى الباراثرمون في الدم" عن المستوى الطبيعي - وسببه اختلال في نقل الإشارة من المستقبل إلى إنزيم الأدينيل سيكلز والفشل في تكوين cyclic AMP .. وهذا قد يؤدي إلى زيادة الفوسفات في الدم وتثبيط تكوين $1,25-(OH)_2D_3$.

(ج) زيادة كالسيوم الدم نتيجة أورام خبيثة : الورم يفرز عامل في الدم

يغير تمثيل الكالسيوم . وهذا العامل يبتد قريب الشبه من الباراثرمون - ويسبب زيادة مستوى كالسيوم الدم ويؤثر على العظام وعلى الكلية ويزيد تكوين $1,25-(OH)_2D_3$. ويسمى هذا الببتيد parathyroid hormonelike peptide (PTH-LP) . وقد يوجد أحيانا في الغدة الثديية المفززة للبن - ويسبب تحريك الكالسيوم إلى اللبن وزيادة إدراره .

وإهم الأعراض الناجمة عن اضطراب تمثيل الكالسيوم ومعادن العظام هي :

١. لين العظام Osteomalacia : وهو مرض ينتج عن فشل ترسيب

المعادن (الكالسيوم) في العظام وينتج عن ذلك بطء النمو وتشوه الهيكل العظمي (في حالة الأطفال يسمى للكساح (rickets). ويوجد نوعين من لين العظام: نوع يستجيب لفيتامين D وينتج عن نقص فيتامين D في الغذاء وعدم التعرض الكافي لأشعة الشمس أو عن إختلال في امتصاص الكالسيوم من الأمعاء ؛ ونوع لا يستجيب

لفيتامين D (ويرجع لأسباب وراثية) وينتج عن عدم إستجابة الأنسجة الهدف (الأمعاء) ونقص حساسيتها للفيتامين .

٢. مرض باجت Paget's Disease : هذا المرض غالبا ما يصيب شعوب أوروبا الغربية الواقعة على حوض البحر الأبيض المتوسط . ويتميز بوجود أعداد كبيرة من الخلايا المحلة للعظام osteoclasts مما يؤدي إلى ضعف العظام . وقد يكون سبب المرض هو هجوم فيروس على هذه الخلايا . وعلاج المرض يتضمن إستخدام هرمون الكالسيتونين .

٣. هشاشة العظام Osteoporosis : مرض يحدث في السيدات بعد توقف الطمث ونقص هرمونات المبيض - ويسبب نقص سمك العظام وقد يحدث كسور في عظام الفقرات والساعد والخذ ويمكن علاجه بإعطاء الإستروجين لفترة طويلة. ويحدث هذا المرض بدرجة أقل في الذكور في نفس العمر .

وفي الأفراد المسنين المصابين بالمرض يلاحظ إنخفاض مستوى الباراثرمون وهرمون فيتامين د $[1,25-(OH)_2-D_3]$ في الدم في حين أن الكالسيتونين قد لا يتأثر. ويمكن علاج الحالة باستعمال الكالسيتونين فقط أو مع $1,25-(OH)_2-D_3$ (وكذلك الإستروجين). كما يمكن إستعمال إحدى مشتقات فيتامين D التي تتحول إلى الصورة الفعالة للهرمون مما يعمل على إستمرار إمتصاص الكالسيوم من الأمعاء . وزيادة إضافة الكالسيوم في الغذاء قد تكون عديمة الفائدة بل وربما قد تسبب أضرارا ممتثلة في تكوين حصوات في كلية بعض الأفراد .

الباب السابع

الغدة الدرقية

The Thyroid Gland

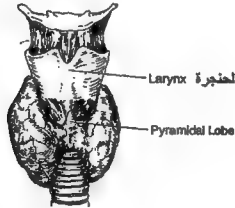
تتميز الغدة الدرقية بأنها العضو الوحيد في جسم الحيوان للقلار على تجميع اليود بكمية كبيرة لاستعماله في تخليق هرموناتها. والكمية الكلية لليود في السائل خارج الخلايا (ECF) حوالي ٢٥٠ ميكروجرام - في حين تحتوى الدرقية على حوالي ٨,٠٠٠ ميكروجرام من اليود الذى يوجد كله تقريبا في صورة عضوية مرتبطة مع أحماض أمينية معينة. والهرمونات المفزة من الدرقية تقوم ببدء وظائف أهمها تنظيم عملية النمو والتطور وتوليد الحرارة وتمثيل البروتينات والكربوهيدرات والدهون .. ووظائف أخرى هامة.

تركيب الغدة الدرقية

توجد الغدة الدرقية في جميع الفقريات. وتتكون الغدة في الإنسان والفقريات العليا من فصين على جانبي القصبة الهوائية بجوار الحنجرة - ويتصل قصصان ببعضهما بواسطة برزخ isthmus رفيع (شكل ٧-١) . ويبلغ وزن الغدة في الإنسان البالغ من ١٥ - ٢٠ جم (في الفئران ٢٥ مليجرام وفي الكلاب ١ جم وفي الأغنام والماعز ٢-٤ جم وفي الأبقار ٣٠ جم). ووزن الغدة أكبر نسبيا في النساء عنه في الرجال ، ويزداد الوزن عند البلوغ وفي فترة الحمل وإبرار اللبن وفي الفترة الأخيرة من دورة الحيض menstrual cycle . وتزود الغدة الدرقية بالدم الشرياني عن طريق الشريان الدرقي العلوى الذى يتفرع من الشريان السباتى العام common carotid - ومعدل ورود الدم للدرقية ٤-٦ مل/ دقيقة / جم من الغدة وهو حوالى ضعف معدل ورود الدم للكلىة. وتزود الغدة بأعصاب سمبثولية وإراسمبثولية تقوم بتنظيم ورود الدم للغدة .

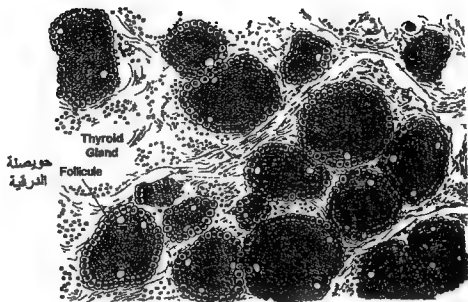
المكونات للفعالة لغدة الدرقية هي حويصلات الدرقية thyroid follicles (شكل ٧-٢) وهى مختلفة الحجم (١٥٠-٣٠٠ ميكرون) بدخلها تجويف ممتلى بغروى colloid . ويحيط بتجويف الحويصلة طبقة واحدة من الخلايا الطلائية المكعبة . وقد تتجمع الحويصلات مع بعضها مكونة فصيصات يفصلها نسيج ضام غنى بالأوعية

الدموية . وتوجد فى المسافة بين الحويصلات خلايا تسمى جـار حويصلية Parafollicular cells أو الخلايا الراققة (C-cells) تفرز هرمون الكالسيتونين calcitonin . سمك خلايا الحويصلات يدل على نشاط الغدة ، فكلما زاد نشاط الغدة الدرقية زاد سمك الخلايا الطلائية المحيطة بالحويصلة وقل حجم الغروى . وتتميز خلايا الحويصلات بإحتوائها على شبكة إندوبلازمية خشنة (RER) وأجهزة جولجى جيدة التكوين وعادة ما تتركز بين النواة وسطح الخلية المجاور للتجويف الحويصلى (شكل ٧-٣) . ويحتوى غشاء الخلية الحويصلية المواجه لتجويف الحويصلة على نتوءات صغيرة (تسمى حلمات دقيقة microvilli).



شكل (٧ - ١) : الغدة الدرقية فى الإنسان.

خلايا الحويصلات تخلق بروتين يسمى الثيروجلوبيولين thyroglobulin (TG) ويفرز فى الغروى عن طريق الطرد الخلوى exocytosis . والثيروجلوبيولين مادة أولية (substrate) هامة لتخليق هرمونات الدرقية .



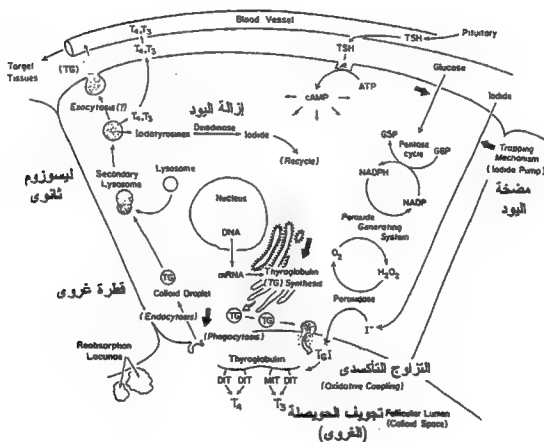
شكل (٧ - ٢) : رسم توضيحي للتركيب الهستولوجي للغدة الدرقية في الإنسان.

تخليق هرمونات الدرقية

عملية تخليق هرمونات الدرقية تتضمن عدة خطوات كالآتي (شكل ٧-٣) :

١. **تجميع اليود بالغدة** : تتميز هرمونات الدرقية بارتباطها باليود بواسطة روابط تساهمية covalent bonds . وكمية اليود المتوفرة للفقرات البرية محدودة لذا توجد آليات مناسبة للخلايا للإستعمال والمحافظة على هذا العنصر المحدود . فخلايا حويصلات الدرقية تستطيع إقتناص اليود عند قاعدة الخلية ونقله ضد تدرج كهربيائي خلال الخلية .

الإحتياجات اليومية للإنسان من اليود ١٥٠ ميكروجرام . ويخترل اليود قبل إمتصاصه في الأمعاء النقيّة إلى أيوديد (I⁻) ويمر إلى السائل خارج الخلايا (ECF) . والغدة الدرقية لها مقدرة كبيرة على إقتناص اليود حيث تأخذ الغدة اليود من الدم رغم إرتفاع تركيزه في الغدة عن الدم (تركيز اليود في الغدة الدرقية / تركيز اليود في سیرم الدم = ١/٣٠ أو أكثر) - ويحدث هذا عن طريق نقل نشط *active transport* . وتحت الظروف الطبيعية يوجد ٩٩% من اليود داخل الغدة مرتبطا بجزئ النثروجلوبولين .



شكل (٧ - ٣): ملخص لخطوات التخليق الحيوي وإفراز هرمونات الغدة الدرقية.

٢. إندماج اليود بالتيروسين Iodination of Tyrosine : بعد ذلك

يتأكسد اليود (I^-) إلى iodide (I^+) بواسطة إنزيم بيروكسيداز peroxidase وذلك عند سطح خلية حويصلة الدرقية للقرية من التجويف . ويتبع ذلك إندماج اليود في جزيئات الحمض الأميني التيروسين الموجودة في بروتين الثيروجلوبيولين . ويتم ارتباط الصورة النشطة من اليود (I^+) على حلقة التيروسين الفينولية عند مكان (٣) ليعطى التيروسين أحادي اليود 3-monoiodotyrosine (3-MIT) ، ثم عند مكان (٥) ليعطى التيروسين ثنائي اليود 3,5-diiodotyrosine (3,5-DIT) . والثيروجلوبيولين عبارة عن جليكوبروتين يحتوى على ١٠ % كربوهيدرات - ويتكون من وحدتين (2-subunits) متطابقتين ووزنه الجزيئي ٦٧٠,٠٠٠ ويحتوى كل جزيء على ١٤٠ حمض أميني تيروسين .

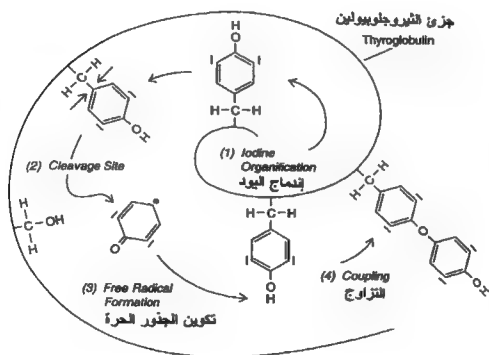
٣. إندماج جزيئات التيروسين المرتبطة باليود Coupling of the Iodotyrosines :

يحدث إندماج (إتحاد) تأكسدي oxidative coupling بين جزيئات MIT و DIT وهى داخل جزيء الثيروجلوبيولين (شكل ٧-٣) . وهذا الإندماج التأكسدي ينشطه نفس الإنزيم (إنزيم البيروكسيداز peroxidase) المسئول عن تحويل iodide إلى iodine .. ويتضمن فصل الحلقة الفينولية من التيروسين وإندماجها عن طريق ether linkage (-O-) مع جزيء تيروسين آخر (شكل ٧-٤) .. وينتج عن هذا الإندماج تكوين الأيونوثيرونين iodothyronines . عند إتحاد جزيء DIT مع جزيء DIT ينتج ثيرونين رباعى اليود - 3,5,3',5'-tetraiodothyronine (T_4) وهو جزيء الثيروكسين thyroxine .. فى حين أن إتحاد جزيء MIT مع جزيء DIT ينتج الثيرونين ثلاثى اليود - 3,5,3',5'-triiodothyronine (T_3) . وفى حالة وجود اليود بوفرة تقوم الدرقية بتخليق كمية من الثيروكسين (T_4) تساوى ١٠ أضعاف كمية الثيرونين ثلاثى اليود (T_3) . ويخزن هرمونى T_4 و T_3 بالغدة مرتبطة بجزيء الثيروجلوبيولين - كذلك يبقى على جزيء الثيروجلوبيولين كميات من MIT و DIT بدون إتحاد . وتخزن الدرقية كمية من هرمونات الدرقية تكفى عدة أسابيع فى صورة مرتبطة مع الثيروجلوبيولين فى الغروى الموجود فى تجويف الحويصلات.

٤. تحلل الثيروجلوبيولين Proteolysis of TG: عند الحاجة لهرمونات

الدرقية يتم ابتلاع الغروى بمساعدة أقدام كاذبة pseudopods فى خلايا الحويصلات

- وينتقل داخل الخلايا كقطرات غروية colloid droplets . وتلتحم الحويصلات vesicles المحتوية على الغروي (TG) مع الليسوزومات وتسمى عند ذلك ليسوزومات ثانوية . ويهضم معظم الثيروجلوبولين الموجود داخل هذه الحويصلات بواسطة إنزيمات الليسوزوم المحللة للبروتين . ويتبع ذلك تحرر هرمونات الدرقية التي تنتشر إلى السيتوبلازم وتدخل إلى المعافات خارج الخلايا بواسطة الإنتشار ومنها إلى الأوعية الدموية الغزيرة المحيطة بالغدة . ومن المحتمل كذلك حدوث طرد خلوي exocytosis لنواتج الحويصلات حيث أن بعض الثيروجلوبولين كذلك يفرز في الدم . ويتم نزع اليود من الثيرومين لأحادي وثلاثي اليود (التي تحررت في السيتوبلازم نتيجة هدم الثيروجلوبولين) بواسطة إنزيم **deiodinase** - ويعاد استخدام اليود الناتج بواسطة خلايا الحويصلات مرة أخرى recycled (شكل ٧-٣).



شكل (٧ - ٤): خطوات إزدواج جزيئات الثيرومين المرتبطة باليود لتكوين هرمونات الدرقية على جزئ الثيروجلوبولين .

تنشيط تخليق هرمونات الدرقية بواسطة TSH (شكل ٧-٣) : ينظم

تخليق هرمونات الدرقية بواسطة الهرمون المنبه للدرقية أو الثيروتروبين (TSH) من النخامية . والتنشيط المستمر لغدة الدرقية بواسطة الثيروتروبين ينتج عنه زيادة كبيرة فى كمية ونشاط آلة التخليق فى خلايا الحويصلات أى الشبكة الإندوبلازمية الخشنة وجهاز جولجى - وتصبح الخلايا عمودية الشكل columnar وينقص بدرجة كبيرة محتوى تجويف الحويصلات من الغروى (يحدث العكس عند غياب الثيروتروبين وتصبح خلايا الحويصلات أكثر تفلطحاً ويصبح التجويف كبير ومثلئى بالغروى) . وعند الإستجابة لهرمون الثيروتروبين ينشط فوراً تخليق هرمونات الدرقية :

١. يرتبط الثيروتروبين مع المستقبلات على أغشية خلايا الحويصلات وينتج عن ذلك تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز (AC) وزيادة تكوين cyclic AMP التى تحدث تفسيراً فى الإتريمات. ويدل على ذلك أن الثيوفيلين ومثبطات cyclic AMP تؤثر على نميج الدرقية وتظهر نفس أثر الثيروتروبين.

٢. الثيروتروبين كذلك ينشط إندماج اليود المشع (^{125}I) مع الثيروجلوبولين (in vitro) - مما يشير إلى تنشيط مضخة اليود iodide pump وتنشيط إنزيم الليروكسيداز peroxidase بواسطة الهرمون.

٣. كذلك ينشط TSH إستهلاك الأكسجين بواسطة أنسجة الدرقية (in vitro) حيث يؤخذ الجلوكوز ويمثل عن طريق دورة pentose monophosphate shunt (PMPS). وفى هذه الدورة تخلق NADPH من NADP - وهذه الصورة المختزلة لازمة لإختزال جزئ الأكسجين إلى $\text{hydrogen peroxide (H}_2\text{O}_2)$ ، ويستعمل H_2O_2 بعد ذلك فى أكسدة $\text{iodide (I}^-)$ إلى الصورة النشطة من اليود (I^+) . ويحفز هذا التفاعل إنزيم الليروكسيداز الموجود داخل الحويصلات الأتية من جهاز جولجى والمحتوية على ثيروجلوبولين مخلق حديثاً . أكسدة اليود واندماجه مع الثيروجلوبولين تحدث عند إفراز الثيروجلوبولين فى تجويف حويصلات الدرقية .

٤. كذلك ينشط TSH تخليق الثيروجلوبولين على الشبكة الإندوبلازمية الخشنة (RER) . وينشط إندماج اليود فى حوالى $1/1$ كمية الثيروسين الموجودة فى جزئ الثيروجلوبولين - وهذا الإندماج يحدث فى ثوانى أو دقائق بواسطة إنزيم أيودينيز iodinase لتكوين MIT و DIT .

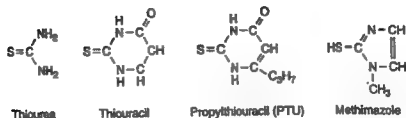
٥. كذلك ينشط TSH إتحاد MIT و DIT لتكوين هرمونات T_3 و T_4 .
وعادة يتكون فقط ٣-٤ جزيئات من الثيروكسين في كل جزيء من الثيروجلوبولين -
وتحت الظروف الطبيعية فإن نسبة T_4 / T_3 في الثيروجلوبولين هي ١٠/١ .
٦. وينشط TSH إبتلاع الغروى بواسطة خلايا الدرقية - ويتم ذلك بطريقة
نشطة حيث ينقل داخل الخلية بواسطة الدخول الخلوى endocytosis. ويتبع ذلك
تحلل الثيروجلوبولين وتحرر هرمونات T_3 و T_4 التى تنتشر إلى الدم المحيط بالغدة.
والثيروجلوبولين المخلق حديثا (وحدث به إندماج اليود) هو الذى يزال أولا من
تجويف الحويصلة لقربه من الخملات الدقيقة microvilli فى غشاء الخلية القريب من
التجويف. وهذا الثيروجلوبولين حديث التكوين يحتوى على كميات أقل من اليود
(وبالتالى على كميات أكبر من T_3) عن الثيروجلوبولين القديم المخزن فى مركز
الحويصلة . أى أن الثيروتروبين يزيد إنتاج هرمونات الدرقية وكذلك يزيد تكوين
هرمون T_3 وهى الصورة الأكثر نشاطا .

العقاقير المضادة للدرقية : Antithyroid Drugs

بعض العقاقير تثبط نشاط الغدة الدرقية عن طريق معارضة تكوين هرموناتها.
وهذه المركبات تنقسم إلى مجموعتين : الأولى تثبط إنتقال اليود إلى الغدة الدرقية ؛
والثانية تثبط إندماج اليود فى جزيء الثيروسين . مركبات المجموعة الأولى تشمل
الثيوسيانات (SCN^-) وغيرها وهى تثبط إنتقال اليود عن طريق تثبيط
مضخة اليود من خلال عملية تثبيط تنافسى competitive inhibition - ويمكن
علاج تضخم الدرقية (goiter) فى هذه الحالة بإعطاء كمية أكبر نسبيا من اليود . أما
مثبطات إندماج اليود فى جزيء الثيروسين فتشمل مركبات الثيوناميد thionamides
(شكل ٧-٥) مثل الثيورورا thiourea والثيوراسل thiouracil وكذلك مركبات السلفا
(sulfonamides) وغيرها . إعطاء هذه المركبات لفترة طويلة يسبب تضخم الدرقية
وظهور جويتر - وتستخدم هذه المركبات طبيا فى علاج زيادة إنتاج هرمونات
الدرقية.

ويتوطن الجويتر فى بعض المناطق من العالم نتيجة وجود بعض هذه المركبات
فى المواد الغذائية. وبعض النباتات (مثل الذرة - البطاطا - الشمش - اللوز أو
الكرنب والقرنبيط) تحتوى على مركبات تتحول فى الجسم إلى الثيوسيانات

thiocyanates - ولكن عادة لا تستهلك هذه المركبات النباتية بكمية كبيرة كافية لإحداث جويتر.



شكل (٧ - ٥) : التركيب الجزيئي لبعض العقاقير المضادة للغدة الدرقية.

العلاقة بين هرموني T_3 و T_4

تخلق الدرقية عادة كميات كبيرة من الثيروكسين (T_4) تساوى ١٠ أضعاف كمية الثيرونين ثلاثي اليود (T_3). لكن عند نقص مستوى اليود في الغدة يحدث إنسماج قليل من اليود في الثيروجلوبولين - وهذا ينتج أساسا MIT و قليل من DIT. لذا فعند نقص اليود يحتوى الثيروجلوبولين على كميات من MIT و T_3 أعلى نسبيا عن DIT و T_4 - حيث أن زيادة نسبة MIT تشجع تخليق هرمون T_3 على جزئ الثيروجلوبولين. ويحدث العكس عند توفر اليود بالغدة حيث يزداد تكوين DIT وتخليق T_4 لثناء التزاوج على جزئ الثيروجلوبولين ، ويقل بالتالى تخليق T_3 .

الهرمون الرئيسى المفرز من الدرقية هو الثيروكسين (T_4) ، ويوجد فى سيريوم الدم فى الإنسان بتركيزات أكبر حوالى ٥٠ ضعف تركيزات T_3 . ومعظم T_3 الموجود فى الدم ينتج من إزالة ذرة يود من T_4 عند مكان ($5'$) بواسطة إنزيم $5'$ - $deiodinase$ ، ويمثل هذا حوالى ٨٠% من كمية T_3 الموجودة فى الدم فى حين أن ٢٠% الباقية تأتي من الإفراز المباشر من الدرقية. ويحدث تحول T_4 إلى T_3

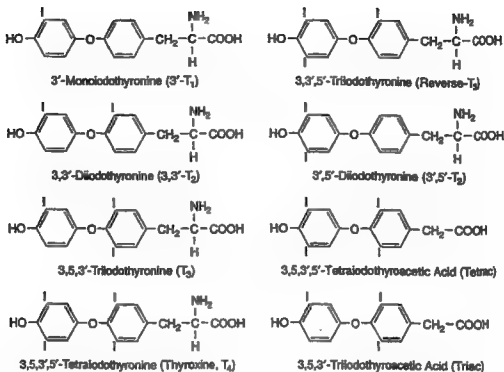
فى الأشخاص المزال منهم الدرقيّة حيث يتم هذا التحول فى الأنسجة السطحيّة (فى الكبد والكليّة) . كذلك قد ترأى ذرة يود من T_4 عند مكان (5) بواسطة إنزيم 5-deodinase لتكوين الثيرونين ثلاثى اليود العكسى (T_3 - reverse T_3).

هرمون T_3 أنشط حوالى ٤ مرات بالمقارنة بالثيروكسين (T_4) ويعتبر الهرمون النشط على مستوى الخلية .. فى حين يعمل الثيروكسين كبداى هرمون . الأنسجة الهدف لهرمونات الدرقيّة مثل الكبد والكليّة تحتوى على مستقبلات لهذه الهرمونات وتربط لنويّتها هرمونى T_3 و T_4 . وفى الفأر المزال منه الدرقيّة نجد أن حوالى ٨٥-٩٠% من هذه المستقبلات تربط T_3 فى حين أن ١٠-١٥% فقط من هذه المستقبلات تربط T_4 .

مركبات الثيرونين المرتبطة باليود (Iodothyronines) فى سوائى الجسم :

الثيروكسين والثيرونين ثلاثى اليود هى مركبات الغدة الدرقيّة الرئيسة فى دم الثدييات - لكن توجد iodothyronines أخرى (شكل ٧-٦) . والتركيزات النسبية من هذه المركبات تختلف فى حالات الصحة والمرض . مركبات T_3 و T_4 و triac و tetrac لها نشاط مولد للحرارة (calorigenic) لكن النشاط النسبى لهذه المركبات حوالى ٣٠٠ : ١٠٠ : ٢١ : ١١ على التوالي . T_3 - reverse (T_3 - r) له أثر قليل على توليد الحرارة لكنه أكثر نشاطا عن T_3 فى عدد من التأثيرات الأخرى . وتركيز هذه المركبات فى سوائى الجسم منخفض وأهميتها الفسيولوجية غير مؤكدة.

T_3 و T_4 الموجودة فى سوائى الجسم تنتج عن إزالة ذرة يود واحدة من T_4 فى الأنسجة السطحيّة . التمثيل التالى لهذه المركبات iodothyronines يوفر المصادر الرئيسة لمركبات T_2 و T_1 - ٣ . وفى النهاية تتحول هذه المركبات إلى صورة قابلة للذوبان فى الماء عن طريق ارتباطها مع الكبريتات sulfates والجلوكوكوريدات glucuronides فى الكبد وتخرج فى البول أو مع أملاح الصفراء . وتوجد تركيزات عالية من T_0 (ثيرونين أزيل منه كل اليود) فى البلازما والبول - وتمثل النواتج النهائية للرئيسة لمركبات الثيرونين (المزال منها اليود) فى الإنسان.



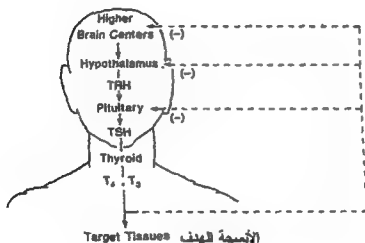
شكل (٧ - ٦): التركيب الجزيئي لبعض مركبات الثيرونين المرتبطة باليود الموجودة في بلازما الإنسان.

تنظيم إفراز هرمونات الدرقية

ينظم إفراز هرمونات الدرقية بواسطة الثيروتروبين TSH المفرز من النخامية والذي ينظم بالتالي بواسطة TRH المفرز من الهيبوثالامس (تحت المهاد). وتغذى هرمونات الدرقية رجحيا على مستوى النخامية أو الهيبوثالامس (أو على مراكز أعلى في المخ) لتنشط إفراز TSH (شكل ٧-٧).

وكما سبق ذكره يعمل TSH على خلايا الدرقية عن طريق تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلز adenylate cyclase بغشاء الخلية - وتعمل cyclic AMP الناتجة كرسول ثانى لتنشيط إنزيمات البروتين كيناز protein kinases التي تسبب فسفرة الحديد من

البروتينات داخل الخلية . وينتج عن ذلك زيادة "قوية" لإفراز هرمونات الدرقية ، بجانب تأثير "إبطاء" على تنشيط نمو خلايا الغدة وزيادة عددها . أما TRH فينشيط إفراز TSH من خلايا thyrotrophs في النخامية الأمامية - حيث يرتبط مع مستقبلاته على غشاء خلية النخامية ثم ينشط إنزيم الفوسفوليبيز C phospholipase (PLC) . وينتج في النهاية زيادة تكوين inositol triphosphate (IP_3) ، diacylglycerol (DG) وزيادة تركيز أيونات الكالسيوم في سيتوبلازم الخلية - كما يصاحب ذلك تنشيط إنزيم protein kinase C (PKC) في غشاء الخلية بواسطة DG والذي يؤدي إلى تنشيط فسفرة البروتينات . زيادة تركيز أيونات الكالسيوم وتنشيط إنزيم PKC في خلايا الـ thyrotrophs تؤدي إلى تنشيط إفراز TSH .



شكل (٧ - ٧): علاقة الجهاز العصبي المركزي بتنظيم إفراز هرمونات الدرقية وهرمون TSH من النخامية.

ويشبط إفراز الثيروتروبين TSH تماما عندما يزداد معدل إفراز هرمونات الدرقية (T_4 و T_3) إلى مقدار $1/100$ مرة بالمقارنة بالمستوى الطبيعي - حيث تغذي هذه الهرمونات رجحا على النخامية وتقلل عدد مستقبلات TRH في خلايا

thyrotrophs المفرزة لـ TSH ونقل إستجابة هذه الخلايا لـ TRH. كما قد يحدث أيضا تأثير بدرجة أقل على مستوى الهيبوثالامس.

وهناك عوامل عديدة تثبط أو تنشط إفراز TSH وهرمونات الدرقية . منها:

١. العوامل المثبطة : يثبط إفراز TSH بواسطة الضغوط (stress) فى عديد من الأنواع ومنها الإنسان . وتشارك أكثر من آلية فى ذلك : تأثيرات عصبية (وهى تأثيرات رئيسية) ؛ تأثيرات هرمونية (وهى تأثيرات ثانوية) فمثلا هرمونات الجلوكوكورتيكويدات التى تفرز فى حالة الضغوط stress تثبط إفراز TSH وهذه التأثيرات تحدث على مستوى الهيبوثالامس . ومن العوامل المثبطة كذلك السوماتوستاتين (SS) ، والدوبامين (DA) . كما أن الشيخوخة aging تقلل من معدل إفراز وإستهلاك هرمونات الدرقية .

٢. العوامل المنشطة : فى عديد من الثدييات ينشط محور (النخامية - الدرقية) خلال التعرض لانخفاض درجة حرارة البيئة المحيطة . فعند تعرض الفئران للبرد يحدث إفراز سريع لهرمون TSH وهرمونات الدرقية (إستجابة عصبية هرمونية) . وأثر البرد على تنشيط إفراز TSH يتم مباشرة على الهيبوثالامس - فعند تدمير مناطق من الهيبوثالامس أو قطع عنق النخامية يمنع أثر البرد على زيادة إفراز TSH .. لكن غرس حبيبات من T_4 فى الهيبوثالامس لا تمنع أثر البرد كلية على إفراز الهرمون . وهذا يشير إلى أن البرد يقلل حساسية الهيبوثالامس لـ T_4 . وفى الإنسان فإن إفراز TSH إستجابة للبرد يحدث فى الطفل الصغير لكن هذه الإستجابة أقل فى الإنسان البالغ . بجانب ذلك فإن نقص اليود بالغذاء لفترة طويلة يؤدي إلى نقص إفراز الثيروكسين وبالتالي زيادة إفراز TSH مما يؤدي إلى تضخم الغدة الدرقية (جويتر goiter) .

هرمونات الدرقية فى الدم

هرمونات الدرقية لا تقبل الذوبان فى الماء لذا فإنها تتطلب بروتينات رابطة خاصة فى البلازما والسيترولازم لتتمكن من الوصول إلى المستقبلات فى النواة . وترتبط هرمونات الدرقية بنوعين رئيسيين من البروتينات (وهى التى ترتبط للثيروكسين فى بلازما الإنسان) وهى : الجلوبولين الرابط للثيروكسين-thyroxine-

thyroxine-binding globulin (TBG) ؛ الألبومين الأولي للرباط للثيروكسين - albumin-binding prealbumin (TBPA) ؛ الألبومين - وهذه البروتينات الرابطة تخلق في الكبد . وفي الإنسان والخيول يرتبط حوالي ٧٠-٧٥% من T_4 مع TBG ، ٢٠-٢٥% مع TBPA ، ٥-١٠% مع الألبومين - في حين في الثدييات الأخرى فإن الألبومين هو البروتين الرابط (ولا توجد هذه البروتينات الرابطة في بلازما الأسماك) .

وفي الأفراد الطبيعيين فإن معظم هرمونات الدرقية توجد في صورة مرتبطة بالبروتين في حين أن الصورة الحرة في الدم تمثل أقل من ٠.٣% للثيروكسين وحوالي ٠.٣% لهرمون T_3 . والهرمون المرتبط غير نشط فسيولوجيا ويعتبر صورة مخزنة للهرمون في الدم والجزء النشط من الهرمون هو الموجود في صورة حرة. ومجموع اليود المرتبط بالبروتين (PBI) protein-bound iodine يدل على نشاط الدرقية حيث يمثل اليود الموجود في هرمونات الدرقية في الدم وتركيزه نحو ٨ ميكروجرام/١٠٠ مل بلازما . وفي فترة الحمل في الإنسان يتضاعف تركيز TBG نتيجة زيادة تركيز الإستروجين الذي ينشط تخليق البروتينات الرابطة التي تتم في الكبد . وزيادة TBG في الدم يتبعه زيادة تخليق T_4 و T_3 وإفرازها في الدم لكن الصورة الحرة من الهرمون لا تتغير (الصورة الحرة من الهرمون وليست المرتبطة بالبروتين هي التي تقوم بالتنفيذ الرجعية السالبة) .

الأماكن الرئيسية لهدم الهرمون هي الكبد والكلى والعضلات - ويتم هدم الهرمون عن طريق : إزالة اليود **deiodination** ويرجع بعض من هذا اليود إلى الدرقية لكن يفقد البعض الآخر في البول ويمثل الفقد في البول حوالي ٨٥% من اليود المفقود من الجسم ؛ إقتران **conjugation** مع الكبريتات وحامض الجلوكيرونوك (glucuronic acid) ويتم في الكبد وتذهب هذه الهرمونات المشتقة في الصفراء إلى الأمعاء وقد تتحرر بعض هذه الهرمونات وتمتص في الدم والبعض الآخر يفقد عن طريق الأمعاء ويمثل ١٥% من اليود المفقود من الجسم . ومتوسط العمر البيولوجي ($T_{1/2}$) في الدم لهرموني الدرقية هو ٧ أيام لهرمون الثيروكسين ويوم واحد لهرمون T_3 .

والجدول التالى (جدول ٧-١) يبين تركيز هرمونات الدرقية فى دم بعض الثدييات:

النسوع	الثيروكسين (T_4) (ميكروجرام/١٠٠ مل)	T_3 (ثاقوجرام/١٠٠ مل)	نسبة $T_3 : T_4$
الإنسان	٦,٢٠	١٢٠	٥٢
الأبقار	٦,٢٢	٩٢	٦٧
الجاموس	٤,٩٠	١٠١	٤٩
الأغنام	٤,٤١	١٠٠	٤٤
الماعز	٣,٤٥	١٤٦	٢٤
الخنيل	١,٦٣	٧٧	٢١

الوظائف البيولوجية لهرمونات الدرقية

تؤثر هرمونات الدرقية على معظم وظائف الجسم : فهى تؤثر مباشرة على
عديد من العمليات الفسيولوجية؛ كذلك فإن وجودها لازم لفعل هرمونات أخرى على
هذه العمليات .. أى لها دور مجيز "permissive action" . فمثلا هرمونات الدرقية
لازمة (مع هرمون النمو) للنمو والتطور فى العمر المبكر .. ونقص هرمونات الدرقية
فى الإنسان تسبب شذوذ فى النمو والتطور والتئام والسلوك والميتابوليزم . وتتميز
هرمونات الدرقية بأنها تؤثر على كل نسيج فى الجسم تقريبا طوال عمر الفرد.
ويتوسط معظم آثار هرمونات الدرقية التأثير على تنشيط تخليق البروتين فى الخلايا .

١. النمو والتطور Growth and Development : غياب هرمونات

الدرقية ينتج عنه تأخر شديد فى النمو يصاحبه توقف إستطالة للعظام وتخلف نضجها.
ودور هرمونات الدرقية فى النمو الطبيعى هو : أنها لازمة لإنتاج وإفراز هرمون
النمو؛ ولازمة لإظهار أثر هرمون النمو على الجسم . وهرمونات الدرقية تنشط
التشكل differentiation عن طريق تسجيع إنتاج إنزيم hyaluronidase اللازم
 لعملية التشكل . وتنشط هرمونات الدرقية تشكل أنسجة أبو ذنبية tadpole إلى
ضفدعة بالغة . وتلعب هرمونات الدرقية (بالتسيق مع هرمون السبرولاكتين) دورا
هاما فى تنظيم الغدة للتنبية فى الفلر .

كذلك فإن هرمونات الدرقية لازمة للتطور الطبيعى للمخ . فعند نقص هذه
الهرمونات يحدث فى السنج العصبى نقص فى تخليق البروتين وفى تكوين الميالين

ويبطئ تشعب المحاور العصبية . وهذه التغيرات غير عكسية (irreversible) وإذا حدثت في السن الصغيرة بدون علاج فإنها تؤدي إلى نقص في القدرات العقلية . وتنظم هرمونات الدرقية تطور الجهاز العصبي المركزي (CNS) عن طريق تنشيط تخليق "عامل نمو الأعصاب" nerve growth factor (NGF) في المخ .

٢. التأثير على التمثيل الغذائي Metabolism : هرمونات الدرقية تنشط

كل أو معظم العمليات المرتبطة بتمثيل الكربوهيدرات والتي تشمل : سرعة أخذ الجلوكوز بواسطة الخلايا ؛ زيادة تحلل الجلوكوز glycolysis ؛ زيادة تكوين الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية gluconeogenesis ؛ زيادة معدل إمتصاص الجلوكوز من القناة الهضمية ؛ زيادة إفراز الإنسولين وما يتبعه من آثار الإنسولين على تمثيل الكربوهيدرات .

كذلك فإن جرعات فسيولوجية من هرمونات الدرقية لها تأثيرات بناءة على البروتين - في حين أن الجرعات الغير فسيولوجية تسبب هدم البروتين .

وتنشط هرمونات الدرقية كل العمليات المرتبطة بتمثيل الدهون - ولذا يحدث إستنزاف لمخازن الدهون في الجسم . ويحدث تحرك للدهون من الأنسجة الدهنية ويزداد تركيز الأحماض الدهنية الحرة في الدم وأكسنتها بواسطة الخلايا ، وينقص مستوى الكوليسترول في الدم .

ونتيجة أن هرمونات الدرقية تزيد كميات عديد من الإنزيمات (اللازمة لتنشيط الميتابوليزم) ولأن الفيتامينات مكونات هامة من الإنزيمات أو مرافقات الإنزيمات coenzymes - فإن هرمونات الدرقية تزيد الحاجة إلى الفيتامينات . لذا فقد ينتج أعراض نقص لهذه الفيتامينات إذا لم يحدث زيادة كمية الفيتامينات المعطاة .

٣. توليد الحرارة Thermogenesis : تطور الحيوانات ذات الدم البارد

poikilotherm (التي تغير حرارة الجسم تبعاً للبيئة) إلى الحيوانات ذات الدم الحار homeotherm (تثبت درجة حرارة الجسم) تتطلب إكتساب بعض الآليات لتوليد الحرارة . فانتقل النشاط للصوديوم يستعمل نسبة كبيرة من كمية الطاقة الكلية في الخلية (٢٠-٤٠%) . فعند تحلل ATP بواسطة مضخة الصوديوم Na pump تنطلق الحرارة بكمية كبيرة للحفاظ على درجة حرارة الجسم في الحيوانات ذات الدم الحار . ونشاط مضخة الصوديوم يتطلب مصدر من ATP التي تتكون أساساً في

الميتوكوندريا . وتنشط هرمونات الدرقية إستهلاك الأوكسجين بوسطة الميتوكوندريا لإنتاج ATP . كذلك تزيد عدد مضخات الصوديوم النشطة في غشاء الخلية - لذا فإن هذه الهرمونات تزيد "معدل التمثيل القاعى" (BMR) basal metabolic rate بمقدار قد يصل إلى ٤٠-٦٠% عن الطبيعي . والحيوانات المنزوع منها الدرقية تفشل في مقاومة إنخفاض درجة حرارة البيئة .

١. 'علاقة الغذاء بنشاط هرمونات الدرقية : عند زيادة تناول الطاقة فسى الفرد (عن طريق وجبة مكتملة أو كربوهيدرات) يزداد توليد الحرارة للنتيجة عن الغذاء . ويزداد إنتاج T_3 أثناء "زيادة التغذية المستمرة قصيرة short-term overfeeding" - وهذه الزيادة فى مستوى T_3 فى الدم سببها : للزيادة فى تحول T_4 إلى T_3 فى الأنسجة السطحية .. ونقص تحول T_4 إلى T_3 (reverse- T_3 أى تنشيط إنزيم 5'-deiodinase وتنشيط إنزيم 5-deiodinase). وفى حالة الصيام لفترة طويلة ينقص مستوى T_3 فى الدم وكذلك ينقص عدد مستقبلات T_3 فى نواة الكبد (عضو هدف) . وهذا النقص فى مستقبلات T_3 فى نواة الكبد ليس سببه نقص تركيز T_3 فى الدم (المفروض أن يحدث العكس) بل يحدث نتيجة للتغير فى الحالة الميثابوليزمية نتيجة الصيام - ويمثل آلية للحماية لزيادة بقاء الكائن الحى تحت ظروف الحرمان من الغذاء .

٥. التأثير على الجهاز الدورى : كما سبق فإن هرمونات الدرقية تسبب زيادة الميتابوليزم وزيادة معدل إستهلاك الأوكسجين وبالتالي زيادة كميات نواتج الهدم فى الأنسجة . وهذه العوامل تسبب إتساع الأوعية الدموية وزيادة ورود الدم فى معظم الأنسجة . وكنتيجة لزيادة ورود الدم يزداد كذلك كمية الدفع القلبي cardiac output بكمية قد تصل إلى ٦٠% أو أكثر عن الطبيعي - كما تزداد معدل وقوة ضربات القلب .

كذلك فإن تنشيط الميتابوليزم وإستهلاك الأوكسجين تسبب زيادة تكوين ثانى اكسيد الكربون - وهذه تنشيط الآليات التى تزيد معدل وعمق التنفس .

٦. آثار أخرى لهرمونات الدرقية : وهذه تشمل:

القناة الهضمية : T_3 و T_4 تسبب زيادة الشهية وكمية الغذاء المتناولة ؛ تزيد معدل إفراز العصارات الهاضمة ؛ تزيد حركة القناة الهضمية (motility) . وغالبا

يحدث إسهال عند زيادة إفراز هرمونات الدرقية وإمساك عند النقص الشديد فى الإفراز.

الجهاز العصبى المركزى (CNS): زيادة نشاط الدرقية يسبب قلق وعصبية شديدة للفرد - وسبب ذلك هو تثبيط هرمون الإينفرين والنورإينفرين عن طريق تثبيط نشاط إنزيم مونو أمين أكسيديز (MAO) monoamine oxidase .

العضلات : زيادة طفيفة فى هرمونات الدرقية عادة تجعل للعضلات تستجيب بقوة - لكن عند الزيادة الكبيرة يحدث ضعف للعضلات بسبب زيادة الالتهام فى بروتينات العضلات .

النشاط الجنسى : النشاط الجنسى الطبيعى يتطلب إفراز طبيعى من هرمونات الدرقية . وفى الإنسان فإن نقص هرمونات الدرقية يسبب فقد الرغبة الجنسية libido فى الذكور - فى حين أن الزيادة الكبيرة فى إفراز الهرمون قد تسبب عجز جنسى impotence . وفى النساء فإن نقص الهرمون غالباً يسبب زيادة للنزيف أثناء الدورة الشهرية وزيادة معدل ظهورها - وكذلك يسبب نقص الرغبة الجنسية .

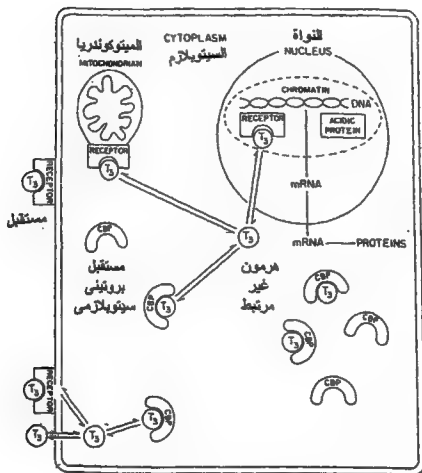
التأثير على الغدد الهرمونية الأخرى : زيادة نشاط الدرقية يزيد معدل إفراز معظم الغدد الهرمونية الأخرى - لكن فى نفس الوقت تزيد حاجة الأنسجة للهرمونات . فمثلاً هرمونات الدرقية تزيد نشاطات ميتابوليزمية لها علاقة بتكوين العظام ولذا تزيد الحاجة إلى هرمون الباراثرمون . كذلك فإن هرمونات الدرقية تزيد معدل هرمونات الجلوكونوكورتيكويدات وهذا يسبب زيادة إفراز ACTH من النخامية . كذلك تنشط إفراز هرمون النمو .

آليات عمل هرمون الدرقية Mechanisms of Actions

هرمونات الدرقية تقوم بتسهيل عمل هرمونات أخرى على أنسجتها الهدف أى تقوم بدور ما يسمى بالفعل المجيز permissive action . وهذه الآثار تميز كذلك فعل الهرمونات الإستيرويدية (المفرزة من الغدد الجنسية وقشرة الأدرينال) فى بعض أنسجتها الهدف . ولأن هرمونات الدرقية والهرمونات الإستيرويدية تظهر معظم آثارها على مستوى الجينات لتحفيز تخليق البروتين فإن هذه البروتينات المخلقة تلعب دوراً فى عمل الهرمونات الأخرى . والدور الذى تلعبه هرمونات الدرقية فى تسهيل

عمل الهرمونات الأخرى قد يتضمن تعديل (modulation) نشاطات الهرمونات الأخرى .

وآلية عمل T_3 (شكل ٧-٨) مماثل لعمل الهرمونات الإسترويدية - حيث يدخل إلى الخلية الهدف عن طريق انتشار بسيط أو عن طريق ناقل . وفى الميتوبلازم يرتبط T_3 مع مستقبل بروتينى يسمى (cytosol-binding protein (CBP .



شكل (٧ - ٨) : نموذج لآلية عمل هرمون الغدة الدرقية على الأوعية الهدف.

ويوجد T_3 في سيتوبلازم الخلية في حالة إتران مع مستقبلاته : T_3 الحر (الغير مرتبط) يقوم بالإرتباط مباشرة مع الكروماتين في النواة؛ T_3 المرتبط في الميتوبلازم مع CBP يوفر آلية لتجميع الهرمون داخل الخلية الهدف . وإرتباط T_3 مع الكروماتين ينشط تخليق البروتين - حيث ينشط عملية النسخ transcription أى تخليق m-RNA في النواة ، ثم عملية الترجمة translation التى تحدث فى الميتوبلازم .

كذلك فإن T_3 تؤثر على غشاء الخلية وعلى الميتوكوندريا في الخلية الهدف: والأثر على الغشاء يشمل: تنشيط دخول الأحماض الأمينية إلى الخلية ؛ تنشيط دخول الجلوكوز إلى الخلية (تنشط دخول 2-deoxyglucose وهى مادة غير قابلة للتمثيل) . وهذين التأثيرين لا يبطأ بواسطة المركبات المثبطة لتخليق البروتين أو الـ RNA - أى أن أثر T_3 أثر مباشر على غشاء الخلية. كذلك T_3 ينشط مضخة الصوديوم (Na^+-K^+ ATP ase) فى غشاء الخلية ويزيد عدد وحدات مضخة الصوديوم .

وتؤثر T_3 كذلك على الميتوكوندريا حيث توجد مستقبلات خاصة للهرمون كمكون للغشاء الداخلى للميتوكوندريا (وهو مكان المفسفرة التأكسدية oxidative phosphorylation). وهذه المستقبلات توجد فى ميتوكوندريا الأنسجة الحساسة للهرمون مثل الكبد والكلية - وتوجد فقط فى ميتوكوندريا مخ الفأر المولود حديثا وليس فى أنسجة مخ الفأر الأكبر سنا. كذلك فإن T_3 ينشط استهلاك الأكسجين بواسطة الميتوكوندريا . وهذه التأثيرات مباشرة على الميتوكوندريا حيث لا تمنع بواسطة مثبطات تخليق البروتين .

والخلاصة فإن هرمونات الدرقية تؤثر على عديد من الأماكن فى الخلية لتوفر إستجابة فسيولوجية متكاملة (فى حين أن الهرمونات الإسترويدية تؤثر على النواة فقط) ؛ فآثار هرمونات الدرقية على النواة هى آثار بنائية (بطيئة) وهى التى تشترك فى النمو والتشكل ؛ أما الآثار على الغشاء (مضخة الصوديوم) والميتوكوندريا (مستقبلات الميتوكوندريا) فهى آثار تبدأ ويظهر أثرها بسرعة .. وتنظم زيادة معدل ضربات القلب وإستهلاك الأكسجين وإنتاج ATP .

الإختلال فى وظائف الغدة الدرقية

تؤثر هرمونات الدرقية على عديد من العمليات الفسيولوجية وكذلك لازمة للنشاط الأمل لعديد من الهرمونات - لذا فإن أى إختلال فى وظائف الدرقية قد يؤدى إلى تغيرات كبيرة فى الوظائف الفسيولوجية الطبيعية فى الفرد . زيادة إفراز الدرقية **hyperthyroidism** ونقص إفراز الدرقية **hypothyroidism** يمكن أن تحدث عند الولادة أو فى مرحلة تالية من العمر . والإختلال قد يحدث عند مستوى للدرقية (أولى primary) أو عند مستوى النخامية (ثانوى secondary) أو عند مستوى الهيبوثالامس (tertiary) - ويؤدى إلى نقص أو زيادة إنتاج وإفراز TSH وهرمونات الدرقية .

والإختلال فى وظائف الدرقية قد يسببه : فشل فى نمو الغدة ؛ خلل فى وظيفة الغدة مثل خلل فى عملية إلتصاف اليود .. خلل فى إرتباط اليود بالبروتين .. خلل فى تخليق وإفراز الثيروجلوبيولين . وعند مستوى الهيبوثالامس قد يحدث فشل فى إنتاج TRH نتيجة إضطرابات تشريحية أو بيوكيميائية فى الجهاز العصبى للمركزى . وعند مستوى النخامية قد يحدث فشل تام فى نمو وتطور الغدة النخامية .. أو خلل فى تطور ووظائف الخلايا المنتجة لـ TSH .. وأحيانا قد يحدث أورام فى النخامية مما يسبب زيادة فى إنتاج TSH (وبالتالى زيادة نشاط الدرقية) - وقد يحدث أحيانا أعراض نقص إفراز الدرقية نتيجة إفراز "TSH غير نشط بيولوجيا" (لا يرتبط بمستقبلاته على خلايا الدرقية) .

والتشيط الزائد للدرقية قد يحدث نتيجة مناعة ذاتية autoimmune - فمثلا قد يتكون "عامل طويل المفعول منشط للدرقية long-acting thyroid stimulator (LATS)" وهو عامل مضاد (antibody) يسبب "تشيط مستقبل TSH" فى الدرقية .. ولقترح البعض أن LATS هو المسبب لمرض "جريف Grave" . وفى أحوال نادرة قد يزداد نشاط الدرقية نتيجة زيادة إفراز TSH من أماكن خارج النخامية (ectopic) - أو قد تحدث نتيجة وجود أورام فى الدرقية .

أعراض نقص نشاط الدرقية قد يظهر نتيجة نقص مستوى T_3 - وتحدث هذه الظاهرة نتيجة فشل الأنسجة المسطحية فى تحويل T_4 إلى T_3 وهو الهرمون النشط فسيولوجيا . وقد تحدث أعراض نقص نشاط الدرقية نتيجة فشل فى تكوين مستقبلات هرمونات الدرقية وعدم إستجابة الأنسجة الهدف للهرمون . وبالعكس يحدث زيادة

إفراز TSH وزيادة هرمونات الدرقية عند عدم إستجابة خلايا thyrotrophs فى النخامية لهرمون الدرقية (أى يقل أثر التغذية الرجعية السالبة NFB) .

ومن أهم الأمراض الناتجة عن الإختلال فى وظائف الغدة الدرقية ما يلى:

١. الجويتر (تضخم خلايا الدرقية) Goiter : وهذا قد يحدث نتيجة فشل الدرقية فى إنتاج T_4 و T_3 وبالتالي غياب تغذية رجعية سالبة (NFB) على الهيبوثالامس والنخامية وبذا يزداد إفراز TSH وتتضخم الغدة الدرقية ؛ وقد يحدث الجويتر نتيجة مناعة ذاتية ضد مستقبلات TSH فى الدرقية (تكوين LATS) .. ويميز المرض بتضخم الدرقية (وزيادة إفرازها) وجحوظ العين . وفى الماضى كان يودى نقص اليود فى الغذاء إلى نقص إنتاج هرمونات الدرقية ونقص NFB - ويسبب جويتر بسيط . وتضخم الدرقية بسبب نقص اليود نادر الحدوث الآن نتيجة إضافة مركبات اليود إلى الغذاء مثل ملح الطعام.

٢. القماءة Cretinism : ويحدث نتيجة مناعة ذاتية من الأم maternal autoimmune - ويسبب فى المولود نقص أو غياب تام لهرمونات الدرقية. وأهم أعراضها : فشل فى نمو ونضج الهيكل العظمى ؛ تخلف عقلى .

٣. أوبديما مخاطية Myxedema : (myxa مخاط - oidema ورم) أى ترسيب بروتين مخاطى فى الأنسجة تحت الجلد . وينتج عن نقص نشاط الدرقية فى الأشخاص البالغين .

وحالات اضطراب نشاط الدرقية غير شائع فى حيوانات المزرعة - لكن لوحظ أن الأغنام التى تعيش فى مناطق صحراوية نائية أو التى تتناول قدر كبير من الأغذية المحتوية على مواد مضادة للدرقية خاصة خلال فترة الحمل تلد حملان ميتة أو ضعيفة . ونقص نشاط الدرقية يضعف الرغبة الجنسية للذكور ويزيد حالات الشبايع الصامتة فى الإناث .

الباب الثامن

الغدة الجار كلوية (الأدرينال)

The Adrenal Gland

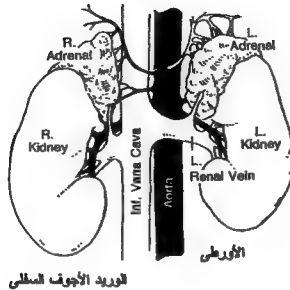
غدة الأدرينال عبارة عن زوج من الغدد مجاورة للسطح الأعلى لكل كلية (شكل ٨-١) يبلغ وزنها حوالي ١٠-٦ جم في الإنسان ٦-٤ جم في الأغنام ، ٢٠٠-٧٥ ملليجرام في الأرانب ، ٤٠-٣٥ ملليجرام في الفئران . ويمد القشرة لوعية نمووية غزيرة بفروع شريانية من الأورطي ويغادرها الدم بواسطة أوردة تصب في الوريد الأجوف البطنى - ومرور الدم بالغدة يعتبر أعلى معدل مرور للدم في الجسم (الكل جرام من الأنسجة) .

تتكون غدة الأدرينال (جارية ad / كلية renal) من نسيج منتج للإستيرويد steroidogenic ونسيج الكرومافين. وفي الحديد من الثدييات يكون النسيج المنتج للإستيرويد كتلة القشرة cortex التي تحيط بنسيج الكرومافين للدخلى (النخاع medulla) . وفي بعض الحيوانات ذات الدم البارد يتفصل هذين النسيجين تماما . الكرومافين مصدره عصبى أما النسيج المنتج للإستيرويد فمصدره النسيج الجنينى الوسطى mesoderm . وكل من هرمونات قشرة ونخاع الأدرينال تلعب دورا هاما فى الاستجابة للضغط stress . وتوجد علاقة دموية وثيقة بين نسيجي القشرة والنخاع . وإزالة الأدرينال تؤدي إلى الوفاة بسبب فقد هرمون الألدوستيرون .

نخاع الأدرينال والجهاز العصبى السمبثاوى

The Sympathoadrenal System

نخاع الأدرينال عبارة عن خلايا عصبية متحورة من الجهاز العصبى السمبثاوى - وتقوم بإفراز أمينات الكاتيكول catecholamines (CA) (الكاتيكول حلقة بنزينية تحتوى على مجموعتى هيدروكسيل أى : 1,2-dihydroxy benzene) . وكتيولات الأمين تشمل الإبينفرين (E) epinephrine ، والنورإبينفرين (NE) norepinephrine والدوبامين (DA) dopamine . والأدوار الرئيسية للدوبامين تتم فى الجهاز العصبى المركزى وفى عقد عصبية معينة فى الجهاز العصبى الذاتى .



شكل (٨ - ١) : موقع غدتى الأدرينال وتمويلها الدموى .

الجهاز العصبى السمبثاوى

Sympathetic Nervous System (SNS)

الجهاز العصبى السطحى peripheral nervous system يتكون من الأعصاب التى تنشأ من ساق المخ (الأعصاب الجمجمية cranial) والحبل الشوكى (الأعصاب الشوكية spinal) . والأعصاب الجمجمية والشوكية التى تتصل بالعضلات الهيكلية (الإرادية) تكون الجزء الجسمى من الجهاز العصبى السطحى (somatic nervous system) - وتقع أجسام الخلايا العصبية الجسمية فى العمود الشوكى spinal column وتتصل محاورها الطويلة "مباشرة" مع العضلات الهيكلية. والأعصاب الأخرى من الجهاز العصبى السطحى تكون الجهاز العصبى الذاتى -

اللاإرادي (ANS) autonomic nervous system). وهذه الأعصاب تمد الجلد والأعضاء (القلب - الأوعية الدموية - القناة الهضمية - البنكرياس - الأدرينال - الكلى..)، وتمد كذلك العضلات الملساء في الأوعية الدموية وتمد الغدد خارجية وداخلية الإفراز وكذلك العضلات القلبية .

ويقسم الجهاز العصبي الذاتي إلى : الجهاز العصبي الباراسمبثاوى (PSNS) parasympathetic N.S. ، الجهاز العصبي السمبثاوى (SNS) sympathetic N. S. (شكل ٨-٢) . وأعصاب كلا الجهازين تتكون من خلايا عصبية قبل العقد العصبية (Pre GN) preganglionic neurons - وخلايا عصبية بعد العقد العصبية (Post GN) postganglionic neurons . وفي كلا القسمين السمبثاوى والباراسمبثاوى تقع أجسام الخلايا قبل للعقدية في الحبل الشوكي وتتشابك عصبيا (synapse) مع الخلية العصبية الثانية بعد العقدية في العقد العصبية المختلفة - وعند ذلك تتصل الخلايا العصبية بعد العقدية مباشرة مع الأعضاء المستجيبة للجهاز اللاإرادي . والنقل العصبي بين الخلايا العصبية قبل وبعد العقدية يتم عن طريق إفراز الأسيتيل كولين (ACh) من الخلايا العصبية قبل التشابك العصبي presynaptic . أما الناقل العصبي المفرز من الخلايا العصبية بعد العقدية فهو للنورإينفرين (NE) في الجهاز السمبثاوى والأسيتيل كولين (ACh) في الجهاز الباراسمبثاوى .

وتنشأ الأعصاب الباراسمبثاوية من الأجزاء الجمجمة والعجيزة (-cranio sacral) من العمود الشوكي - في حين تنشأ الأعصاب السمبثاوية من الأجزاء الصدرية والقطنية (thoraco-lumbar) من الحبل الشوكي . وفي الجهاز الباراسمبثاوى فإن الألياف قبل العقد العصبية (Pre GN) طويلة جدا وتتشابك مع الخلايا العصبية بعد العقدية Post GN داخل عقد عصبية تقع في الأعضاء المستجيبة للجهاز الذاتي . أما في للجهاز السمبثاوى فإن الألياف قبل العقد العصبية تتشابك مع الخلايا العصبية بعد العقدية داخل عقد عصبية تقع بعيدا عن الأنسجة الهدف لتتصل بها .

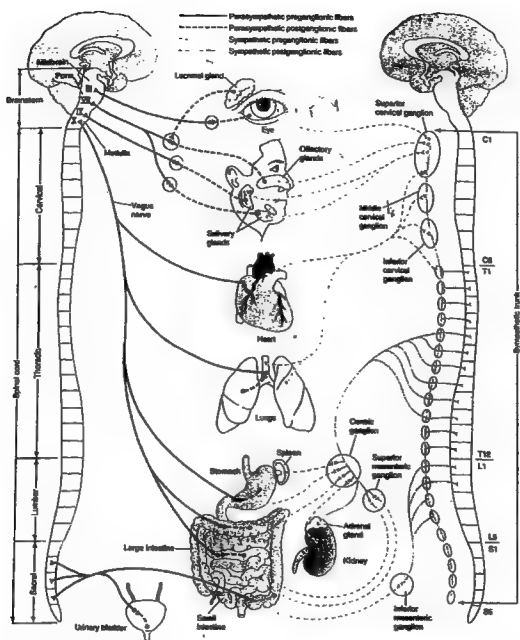
ويختص الجهاز الباراسمبثاوى بما يسمى بالعمليات الساكنة resting (vegetative) processes في الجسم أي الحادثة أثناء راحة الحيوان . ومعظم لثاره تتعلق بالعمليات المختصة بحركة وهضم الغذاء في القناة الهضمية - وكذلك بحركة

نواتج الميتابوليزم في الجسم وكذلك تخزين هذه المواد في أماكن التخزين الخاصة مثل الكبد والأنسجة الدهنية والعضلات . وعلى العكس فإن الجهاز العصبي السمبثاوي يهتم بالعملات المختصة بالحالات الأكثر نشاطا في الجسم - ويلعب دورا هاما تحت ظروف الضغوط stress . ويقوم الجهاز السمبثاوي عامة بتجهيز الجسم للكر والفر (fight or flight) - حيث يزيد قوة ومعدل نبض القلب وبالتالي يزيد ورود الدم في المناطق النشطة مثل العضلات كذلك يزداد ورود الدم إلى المخ والشرابين للتاجية .. في حين يقل ورود الدم إلى الجلد والجهاز الهضمي والكلى وتنبط النشاطات العضلية والإفرازية في القناة الهضمية .

ورغم أن الأكار الخاصة بكل من الأسيتيل كولين والنورإينفرين تعتبر متضادة لكنها في الحقيقة مكملة لبعضها : فمثلا النورإينفرين يسبب انقباض القلب ودفع الدم إلى الأوعية الدموية ، في حين أن الأسيتيل كولين يسبب انبساط القلب ليسمح له بالامتلاء بالدم . كذلك فإن حركة الغذاء خلال القناة الهضمية ينتج عن الحركة لودية peristalsis - وهذه العملية تتضمن تبادل انقباض وانبساط الأجزاء المختلفة من القناة الهضمية . والانتقاضات في القناة الهضمية يتحكم فيها الأسيتيل كولين أما الانبساطات في القناة الهضمية فيتحكم فيها النورإينفرين (أي أعمال عكسية في الاتجاه لكنها متكاملة) .

نسيج الكرومافين في الأدرينال

تتكون غدة الأدرينال في عديد من الفقريات من نوعين من الخلايا مختلفين في الأصل الجنيني - وتتركز هرمونات مختلفة في التركيب : خلايا الكرومافين chromaffin cells مصدرها عصبي وتتركز كاتيكولات الأمين ؛ الخلايا المنتجة للإستيرويدات في الأدرينال ومصدرها الميزوديرم (النسيج الوسطي) . وفي معظم الثدييات يحاط نسيج الكرومافين بقشرة أدرينال خارجية خلاياها منتجة للإستيرويدات - ولذا يسمى نسيج الكرومافين بنخاع الأدرينال adrenal medulla - لكن في معظم الأنواع الغير ثديية لا يحاط نسيج الكرومافين بالقشرة ولذا لا يسمى نخاع الأدرينال . لاسم أنسجة الكرومافين (chroma لون، affinity=affinis تجاذب) سببه أن هذه الأنسجة تتحول إلى اللون البني عند تعرضها إلى عوامل مؤكسدة مثل ثنائي كرومات البوتاسيوم الكـ chromate .



شكل (٨ - ٢): أجزاء الجهاز العصبي الذاتي : السمبثاوى (الجانب الأيمن) والباراسمبثاوى (الأيسر).

وتتكون خلايا نخاع الأدرينال في الإنسان من نوعين من الخلايا: خلايا مخزنة للإبينفرين أى الأدرينالين (خلايا A) وخلايا مخزنة للنورإبينفرين أى النورأدرينالين

(خلايا N) . وتحتوى خلايا الكرومافين على حبيبات تتكون من : كاتيكولات الأمين - ATP - ليبيدات - وبيرونيات تسمى كروموجرانين chromogranin . وتوجد بعض من أنسجة للكرومافين "خارج الأدرينال" فى صورة كتل قد تكون محاطة أو غير محاطة بكيسولة - وتوجد مبعثرة خلال الضفائر العصبية السمبثاوية البطنية فى جنين الإنسان . الكتل المحاطة بكيسولات هى الغالبية وهى مختلفة الحجم وتسمى بالأجسام جارة الأورطى (para - aortic bodies) وتقع أكبرها على الأورطى وتسمى أعضاء Zuckerkandl . وهذه المجموعات من خلايا الكرومافين تمثل خلايا عصبية فشلت فى الهجرة إلى الأدرينال خلال التطور الجنينى . وتضمر بعد الولادة .. لكن قد يظهر بها أورام أحيانا. كذلك قد تتكاثر هذه الأنسجة وتؤدى دورا وظيفيا فى حالة إزالة الأدرينال جراحيا أو عند إصابتها بمرض يسبب تلفها. وأنسجة "الكرومافين خارج الأدرينال" فى الجنين تحتوى على النورإينفرين فقط .

ويختلف توزيع أنسجة الكرومافين والأنسجة الإستيرودية فى الأدرينال باختلاف النوع species . فى الأسماك : ينفصل نسيج الكرومافين تماما عن النسيج المنتج للإستيرويدات .. ويكون النورإينفرين هو الكاتيكول أمين الوحيد الناتج ؛ فى الضفادع: يتداخل النسيجان .. وتمثل كمية النورإينفرين ٥٥ - ٧٠% من الكاتيكول أمين ؛ فى الرئيسات العليا primates وبعض الثدييات : يتداخل النسيجان بدرجة كبيرة .. ويتكون قليل جدا من النورإينفرين ويصبح معظم إنتاج خلايا الكرومافين هو الإبنفرين (حوالى ٨٠% من الكاتيكول أمين فى الإنسان البالغ) . وسبب ذلك هو أن هرمونات قشرة الأدرينال المتداخلة تنشط معدل إضافة مجموعة الميثيل (CH_3) إلى النورإينفرين لتحويله إلى الإبنفرين (تزيد نشاط إنزيم N-methyl transferase (NMT) .

تخليق أمينات الكاتيكول (CA)

تتطابق خطوات تخليق أمينات الكاتيكول فى أنسجة الجهاز العصبى المركزى وفى الخلايا العصبية السمبثاوية (Post GN) وفى نخاع الأدرينال - لكن تختلف هذه الأنسجة فى الناتج النهائى الرئيسى (الدوبامين ، النورإينفرين ، الإبنفرين) . ويتم تخليق أمينات الكاتيكول من الحمض الأمينى فينيل ألانين أو التيروسين tyrosine . وتحويل التيروسين إلى الإبنفرين يتضمن ٤ خطوات (شكل ٨-٣) :

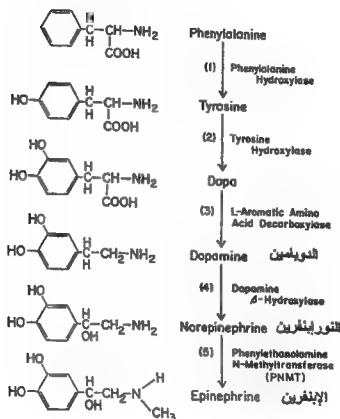
١. إضافة مجموعة هيدروكسيل (OH) عند مكان (٣) فى الحلقة القينولية.
٢. إزالة مجموعة كربوكسيل (COOH) فى السلسلة الجانبية.
٣. إضافة مجموعة هيدروكسيل (OH) إلى السلسلة الجانبية.
٤. إضافة مجموعة ميثيل (CH₃) عند مجموعة الأمين (N-methylation)

وينتقل الحمض الأمينى تيروسين إلى داخل الخلية حيث يتحول إلى النوبا dihydroxyphenylalanine (DOPA) وذلك بواسطة إنزيم tyrosine hydroxylase - وهذا الإنزيم محدد للسرعة فى تخليق كاتيكولات الأمين . وينظم نشاط هذا الإنزيم عن طريق التثبيط بواسطة النواتج النهائية (end-product inhibition) وهى كاتيكولات الأمين فى السيبتولازم . وعند تنشيط إفراز كاتيكولات الأمين من الخلية أى عندما يزال من الخلية (كما يحدث فى حالة للضغوط) يزداد نشاط هذا الإنزيم ويزيد تخليق كاتيكولات الأمين . يتبع ذلك إزالة مجموعة الكربوكسيل من النوبا ليتحول إلى الدوبامين (DA) dopamine وذلك بواسطة إنزيم DOPA decarboxylase .. وهذه هى الخطوة النهائية فى الجهاز العصبى المركزى.

بعد ذلك تضاف مجموعة هيدروكسيل إلى السلسلة الجانبية لتكوين النورإينفرين dopamine β-hydroxylase وينشط ذلك إنزيم norepinephrine (NE) ، وتتم هذه العملية (أى تحويل الدوبامين إلى النورإينفرين) داخل حبيبة الكرومافين . بعد ذلك تضاف مجموعة ميثيل لتحويل النورإينفرين إلى الإينفرين epinephrine (E) وذلك بواسطة إنزيم N-methyl transferase (NMT) وتتم هذه العملية خارج حبيبة الكرومافين (فى السيبتولازم) - ولا يوجد هذا الإنزيم إلا فى الخلايا التى تخلق الإينفرين مثل نخاع الأدرينال فى معظم الثدييات وفى بعض الأملاك فى المخ.

النورإينفرين عبارة عن أمين لولى ، والإينفرين عبارة عن أمين ثانوى . وهذه الاختلافات فى التركيب لها علاقة باختلاف فاعلية هذين المركبين على المستقبلات الأدرينرجية (AR) adrenergic receptors. وكما سبق يزداد نشاط إنزيم NMT بواسطة الكورتيزول والكورتيكوستيرون فى الأنواع التى تتجاوز فيها قشرة الأدرينال مع نخاع الأدرينال (كما فى الفار والإنسان) . وينخفض نشاط هذا الإنزيم فى الغلن

عند إزالة النخامية لكن يعود نشاطه عند إعطاء الجلو كورتيكويدات أو ACTH لهذه الغرآن .



شكل (٨ - ٣) : خطوات التخليق الحيوي لكاتيكولات الأمين.

إفراز وتمثيل كاتيكولات الأمين (s) CA

تخزن أمينات الكاتيكول في خلايا نخاع الأدرينال وخلايا الجهاز العصبي السمبثاوي في صورة جزيئات تحتوي أيضا على ATP و بروتين خاص

(الكروموجرانين chromogranin) وإنزيم DBH. ويقوم الأسيتيل كولين المحرر من الألياف قبل العقد العصبية (Pre GN) بتثبيته خلايا الكرومافين بنخاع الأدرينال والنهائيات العصبية السمبثاوية مسببا "إزالة استقطاب" للغشاء البلازمي مما يؤدي إلى تنفق أيونات الكالسيوم إلى داخل الخلايا. ويعتبر الكالسيوم والطاقة (قوى صورة ATP) لازمين لتحرر أمينات الكاتيكول من خلايا نخاع الأدرينال عن طريق الطرد الخلوي .

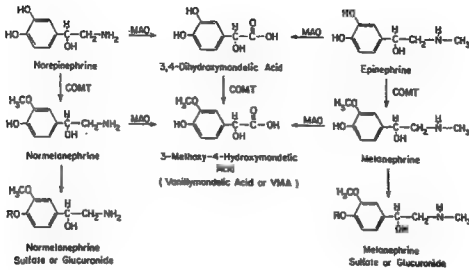
نسبة الإبنفرين إلى النورإبنفرين المفزة من خلايا نخاع الأدرينال تختلف باختلاف الأنواع . وفي الإنسان تبلغ نسبة الإبنفرين ٨٠ % والنورإبنفرين ٢٠ % من جملة الكاتيكول أمين في نخاع الأدرينال. اللقط يفرز كميات متساوية منهما، الأغنام والأبقار تفرز نحو ٦٥ - ٧٠ % إبنفرين والباقي نورإبنفرين ، أما الأرانب فغالبية إفرازها إبنفرين . وتركيز الإبنفرين في الدم متغير كثيرا ويتراوح بين صفر- ٠,٧ ناتوجرام/ مل، ويزداد الإفراز بدرجة كبيرة عند حدوث الضغوط.

نصف العمر ($T_{1/2}$) البيولوجي لكاتيكولات الأمين في الدم قصير ويتراوح بين $1/2 - 2$ دقيقة، ويتم هدم هذه الهرمونات بواسطة إنزيم $O - catecholamine - methyltransferase$ (COMT) الذي يوجد "بمستويات" الخلايا المستجيبة (خلايا المخ والكبد والكلية)؛ وإنزيم MAO (monoamine oxidase) الذي يوجد في سطح الغشاء الخارجي "لميتوكوندريا" في خلايا نخاع الأدرينال والنهائيات العصبية السمبثاوية. والنواتج النهائية لهدم أمينات الكاتيكول هي $normetanephrine$ ، وهذه تخرج في البول في صورة حرة أو مرتبطة مع الكبريتات أو حامض الجلوكيكورونيك (شكل ٨-٤).

المستقبلات الكولينرجية والأدرينرجية

الأعصاب الأدرينرجية (adrenergic nerves) تعبر عن نوع الأعصاب التي تفرز ناقل عصبي سمبثاوي مثل النورإبنفرين - أما الأعصاب الكولينرجية (cholinergic nerves) فتعبر عن تلك التي تفرز الأسيتيل كولين . وتستعمل هذه الاصطلاحات لتعبر عن المستقبلات التي عن طريقها تؤثر الناقلات العصبية المفزة من الخلايا العصبية بعد العقدية في الجهاز العصبي السمبثاوي (NE) وفي الجهاز

لباراسميتاوى (ACh). وتقع هذه المستقبلات فى أغشية الخلايا المستجيبة (الموجودة بعد التشابك العصبى) مثل العضلات الملساء والغدد اللعابية.



شكل (٤-٨) : خطوات تمثيل كاتيكولات الأمين.

(١)المستقبلات الكولينرجية Cholinergic Receptors:

هى المستقبلات التى تستجيب للأسيتيل كولين (ACh) ومشابهات الأسيتيل كولين (ACh-analogs) العديدة، وتوجد مائتين من أصل نباتى (وهما النيكوتين nicotine، والماسكرين muscarine) تنشط المستقبلات الكولينرجية. النيكوتين ينشط العضلات الهيكلية والخلايا العصبية بعد التشابك (Post GN) فى الجهاز العصبى الذاتى - فى حين أن الماسكرين تنشط الخلايا المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى مثل العضلات الملساء. وعند تكوين أجسام مضادة ذاتية (autoantibodies) ضد المستقبلات الكولينرجية فى العضلات الهيكلية ينتج تثبيط إستجابة العضلات الهيكلية للأسيتيل كولين (مرض الوهن العضلى myasthenia gravis).

(ب)المستقبلات الأدرينرجية (AR):Adrenergic Receptors

بدراسة أثر الأمينات السميثاوية على انقباض وانبساط العضلات الملساء اكتشف نوعين من المستقبلات الأدرينرجية هما : α -AR , β -AR . وهذه المستقبلات تختلف فى حساسيتها (درجة إستجابتها) النسبية للأمينات السميثاوية المختلفة.

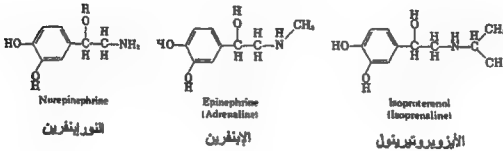
إستجابة α -AR للمركبات المختلفة ترتب كالآتى:

(شكل ٨-٥) (E) > (NE) > isoproterenol (ISO)

إستجابة β -AR ترتب كالآتى:

[ISO] > (E) > (NE)

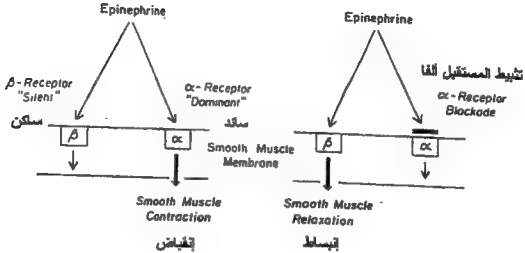
مستقبلات ألفا (α -AR) تساعد على إنقباض العضلات الملساء، ففى حين أن مستقبلات بيتا (β -AR) تساعد على إنبساط العضلات الملساء. ولكتشف عسدد من العقاقير التى "تنشط أو تعارض" إستجابة AR لأمينات الكاتيكول.



شكل (٨-٥) : التركيب الجزيئى لبعض هرمونات كتيكولات الأمين.

يوضح شكل (٨-٦) أنه "عند تثبيط α -AR فى بعض العضلات الملساء يحدث لها إنبساط (بدلا من انقباض) عند المعاملة بالإينفرين . وهذا الإنعكاس لأثر الإينفرين (E-reversal) يحدث عند المعاملة ببعض القلويات alkaloids. وتم كذلك إكتشاف مركب يمنع أثر تنشيط β -AR فى انبساط العضلات الملساء. يفسر ذلك كالآتى: الإينفرين ينشط كلا من α -AR و β -AR .. لكن أثر الهرمون على α -AR يمسود

على أثره على β -AR ويحدث انقباض . لكن عند تنشيط α -AR يظهر الاستجابة لـ β -AR الساكن ($\text{silent } \beta\text{-AR}$) ويحدث إنبساط . ونظرية المستقبل المزوج (dual receptor) هذه تفسر الآثار المتعارضة لأمينات الكاتيكول على الأنسجة المستجيبة لها.



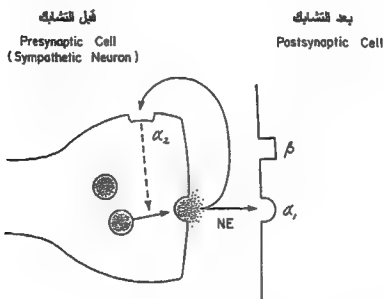
شكل (٨-٦): انعكاس أثر هرمون الإبنفرين عند تنشيط المستقبلات الأدرينية (α).

١. مستقبلات الدوبامين Dopamine Receptors : توجد مستقبلات الدوبامين أساساً في المخ لتسهيل العديد من الوظائف. ويوجد منها نوعان أو أكثر وذلك تبعاً لدرجة إنجذابها للدوبامين وكذلك تبعاً لدرجة التضاد بواسطة العقاقير. ومستقبلات الدوبامين خارج المخ توجد أساساً في القدة للنخامية وذلك لتنظيم إفراز هرمونات البرولاكتين والميلانوتروبين α -MSH .. ويقوم الدوبامين الأسمى من الهيپوثالامس بتنشيط إفراز هذين الهرمونين.

٢. المستقبلات الأدرينية α (α -Adrenergic Receptors) : يوجد منها عدة أنواع (شكل ٨-٧).

α_1 -AR يتوسط إستجابة العضلات الملساء المحيطة بالأوعية الدموية ليسبب إنقباض الأوعية .

α_2 -AR يوجد عند كل التشابكات العصبية التي يفرز عندها النورإينفرين . ويتوسط التثبيط الذاتي (autoinhibition) للنورإينفرين عن طريق تغذية راجعة سالبة.



شكل (٨ - ٧): أمكن تأثير المستقبلات الأدرينرجية α_1, α_2 .

٣. المستقبلات الأدرينرجية - β (β -Adrenergic Receptors):

يوجد منها نوعان على الأقل:

β_1 -AR يتوسط تحلل النسيج الدهنى، وإنقباض عضلة القلب. وترتيب فاعلية بعض المؤديات على هذا المستقبل هو: $(ISO \gg E \approx NE)$.

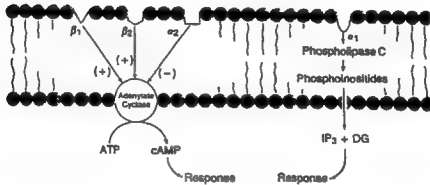
β_2 -AR يتوسط إستجابة إلتساع الشعبات الهوائية، وانخفاض الضغط فى الأوعية الدموية. وترتيب فاعلية بعض المؤديات هو: $(ISO > E \gg NE)$.

والفروق الرئيسية بين β_1 -AR و β_2 -AR هو حساسيتها لـ NE. حيث أن β_1 -AR يستجيب لكل من الإبنفرين الموجود فى الدم وكذلك للنورإينفرين المفرز من

نهايات الأعصاب السمبثاوية. أما β_2 -AR فيستجيب فقط للإينفرين وليس النورإينفرين . أى أن β_2 -AR هو مستقبل هرمونى، فى حين أن β_1 -AR هو مستقبل عصبى.

يوجد كذلك β_3 -AR وتم عزل جين فى الإنسان يخلق هذا المستقبل. وعند نقل هذا الجين إلى بعض الخلايا يشجع تراكم cyclic AMP بها عند تعرض الخلايا لأمينات الكاتيكول.

ويبين (شكل ٨-٨) أن مستقبلات β_1 و β_2 تنشط إنزيم الأدينيل سيكلاز فى حين أن مستقبلات (α_2) تثبط نشاط الإنزيم - وتحدث الإستجابة عن طريق التغيرات فى تركيز cyclic AMP داخل الخلية. مستقبلات (α_1) تنشط إنزيم فوسفوليپاز (C) phospholipase C وتنشط تحلل phosphoinositides فى غشاء الخلية - وتحدث الإستجابة عن طريق زيادة تنفق الكالسيوم إلى داخل الخلية.



شكل (٨ - ٨): آليات عمل الأنواع المختلفة من المستقبلات الأدرينرجية على توصيل الإشارة.

تأثير الهرمونات على المستقبلات الأدرينرجية

١. هرمونات الغدة الجنسية الإسترويدية: تؤثر هذه الهرمونات الإسترويدية على للنشاط السمبثاوى عن طريق تعديل (modulation) إستجابة

المستقبلات الأدرينرجية (AR) لأمينات الكاتيكول . فاستجابة قناة المبيض أو الرحم يتغير من الانقباض إلى الإنبساط تبعا لتركيز الهرمونات الجنسية الموجودة. ففى الرحم يحدث الإنقباض (عن طريق β -AR) عند زيادة تركيز الإستروجين - لكن يسود الإنبساط (عن طريق β -AR) فى فترة الحمل .. أو عند التحضين فى وجود البروجسترون.

٢. هرمونات الأدرينال الإستيرويدية: إستجابة الكبد لأمينات الكاتيكول فى تنشيط عمليات تحلل الجليكوجين وعملية gluconeogenesis تنقص بدرجة كبيرة عند إزالة الأدرينال فى الفأر (أى عند فقد هرمونات القشرة). كذلك إستجابة النسيج الدهنى للإبنفرين فى تحلل الدهون معمليا يقل فى أنسجة أخذت من حيوانات أزيل منها الأدرينال.

٣. هرمونات الدرقية: يزداد نشاط الجهاز العصبى السمبثاوى ونخاع الأدرينال فى حالة زيادة نشاط الغدة الدرقية. وتؤثر هرمونات الدرقية عن طريق: زيادة عدد مستقبلات β -AR فى العضلات القلبية والأوعية الدموية؛ تثبيط نشاط إنزيم MAO وبذا يقل هدم أمينات الكاتيكول .

الوظائف البيولوجية لأمينات الكاتيكول (CAs)

دور الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال هو المحافظة على ثبات البيئة للدخلية فى الجسم. فنقص ضغط الدم ونقص جلوكوز الدم أو عدم توفر الأكسجين يودى إلى زيادة كبيرة فى نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال وبالتالي زيادة أمينات الكاتيكول فى الدم - وينشأ كذلك عند توقع أحداث" تؤثر عكسيا على الفرد. الضغوط stress بصطلح يستعمل عامة ليشير إلى حالة ناتجة عن ظروف مصدرها داخلى أو خارجى سواء حقيقية أو وهمية (قلق خوف) والتي تؤثر على الإيزان الداخلى. وتشير كذلك إلى أى حالة تؤدى إلى رفع مستوى كاتيكولات الأمين فى البلازما إستجابة لتبتيهات دلخلية أو خارجية. وفى الإنسان يرتفع مستوى النورينفرين والإبنفرين فى الدم فوراً: عند الوقوف - خلال المجهود الجسمانى - أثناء وبعد العمليات الجراحية - وعند إنخفاض مستوى جلوكوز الدم عن الطبيعى. ويفرز النورينفرين من الخلايا العصبية السمبثاوية لتوفير تنظيم ذاتى محلى- فى حين يفرز

الإينفرين من الأدرينال في الدم ويوفر تنبيه إضافي للأعضاء المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى.

وتتصل أمينات الكاتيكول مع خلاياها المستجيبة عن طريق مستقبلات - لذا فلبين توزيع وطبيعة هذه المستقبلات الأدرينرجية (AR) تحدد نوع الإستجابة الناتجة. ووجود للنوع المناسب من المستقبلات الأدرينرجية فى الأنسجة يوفر الإستجابة المناسبة تحت ظروف الضغوط. ويمكن توقع طبيعة الإستجابة تبعاً لنوع المستقبلات الأدرينرجية التى تميز نسيج معين - وهناك قواعد عامة:

١. الخلايا المستجيبة للجهاز العصبى الذاتى قد تحتوى على (β -AR, α -AR) أو على (β -AR) فقط - بالإضافة إلى المستقبلات الكولينرجية (لا توجد أنسجة تحتوى فقط على α -AR).

٢. عند وجود α -AR فلبها تعود على (تخفى أثر) β -AR.

٣. ينظم انقباض العضلات الملساء (باستثناء عضلات الأمعاء) عن طريق α -AR، فى حين ينظم الانبساط (باستثناء عضلة القلب) عن طريق تنشيط β -AR. وعندما تقوم β -AR بتنظيم الانبساط ففى العضلات الملساء تقوم المستقبلات الكولينرجية (الأسيتيل كولين) بتنظيم الانقباض - أما عندما تقوم α -AR بتنظيم الانقباض فى العضلات الملساء تقوم المستقبلات الكولينرجية عادة بتنظيم الانبساط.

٤. β -AR عموماً منشطة لإفراز الخلايا فى حين أن α -AR عموماً (باستثناءات قليلة) منبطة لإفراز الخلايا. β -AR تتوسط زيادة تركيز cyclic AMP داخل الخلايا فى حين أن α -AR تتوسط نقص تركيز cyclic AMP. تنشيط β -AR ينتج عنه تحلل الدهون فى الخلايا الدهنية أما تنشيط α -AR فينتج عنه تخزين الدهون.

١. التمثيل الغذائى Metabolism:

(أ) تمثيل الكربوهيدرات: تحت ظروف الضغوط توجد حاجة لزيادة جلوكوز الدم لتوفير الطاقة فى أنسجة هامة مثل المخ والقلب والعضلات الهيكلية. ويوجد الجليكوجين كصورة مخزنة للجلوكوز فى "الكبد" ويقوم الإينفرين بتنشيط تحلل جليكوجين الكبد وتحرر الجلوكوز وذلك عن طريق تأثيره على مستقبلات β . وتوفر

"العضلات الهيكلية" مصدر كلى أكبر من الجليكوجين .. وعند تنشيط مستقبلات بيتا فى العضلات يتحول الجليكوجين (عن طريق تحلل الجلوكوز glycolysis) إلى حامض اللاكتيك وذلك لغياب إنزيم جلوكوز - ٦ - فوسفاتيز glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) فى العضلات. ويذهب حامض اللاكتيك إلى الكبد ويتحول إلى جلوكوز عن طريق عملية gluconeogenesis التى تنشط بواسطة الإنفارين.

كذلك فإن كاتيكولات الأمين تثبط إفراز الإنسولين عن طريق مستقبلات ألفا- α AR فى خلايا البنكرياس وتنشط إفراز الجلوكاجون عن طريق أثرها على مستقبلات بيتا β -AR فى خلايا البنكرياس. لذا فتحت ظروف الضغط يودى ارتفاع مستوى الإنفارين فى الدم إلى تنشيط العمليات الفسيولوجية المعقدة التى تزيد مستوى جلوكوز الدم.

(ب) تمثيل الدهون: تحتوى خلايا النسيج الدهنى على مستقبلات β والتى تستجيب لأمينات اللاكتيكول بتنشيط تحلل الدهون lipolysis. فيعمل هرمون الإنفارين على تنشيط إنزيم الأدينيل سيكلاز وزيادة تكوين cyclic AMP - وبالتالي تنشيط إنزيم ليبيز حساس للهرمون (وهو triglyceride lipase) والذي يحول الدهون إلى أحماض دهنية حرة وجليسول. الأحماض الدهنية الحرة المحررة إلى الدم تسفكها مباشرة بواسطة أنسجة معينة (مثل العضلات القلبية) كمصدر للطاقة أو توفر استهلاك الجلوكوز - أو قد تستخدم فى الكبد لتكوين الجلوكوز (من الجليسول).

بعض الأشخاص النحيفة (lean) لا يزيد وزنهم حتى عند الإفراط فى تناول الطعام. كذلك أشارت بعض الدراسات إلى وجود إختلال ميثابوليزمى فى الشخص البدين (obese) - أى إستعداد وراثى لزيادة كفاءة تحويل الغذاء إلى دهون فى الجسم. وتتم دراسات مقاومة السمنة بالبحث عن عقاقير تسبب رفع معدل التمثيل الأساسى BMR (أى عقاقير مولدة للحرارة thermogenic). وإستخدام هذه العقاقير فى علاج السمنة توجه إلى البحث عن منشطات للجهاز العصبى السمبتولى (SNS) الذى يلعب دورا هاما فى تنظيم توليد الحرارة نتيجة تناول الغذاء .. وأى خلل فى القيام بوظيفته قد يودى إلى البدانة.

(ج) تمثيل البروتين: يعمل الإنفارين عن طريق β -AR و cyclic AMP بإتفاص تحرر الأحماض الأمينية (أى نقص تحلل البروتين) من العضلات الهيكلية.

٢. توليد الحرارة Thermogenesis:

يلعب الجهاز العصبي السمبثاوي دورا كبيرا في تنظيم إستجابة الثدييات بتوليد الحرارة عند التعرض للبرد وبعد تناول الغذاء. الصيام والتغذية تحدث تغيرات فسي نشاط الجهاز السمبثاوي ونخاع الأدرينال: ففي الفئران يعمل الصيام على تثبيط الجهاز العصبي السمبثاوي في حين يعمل الإفراط في تناول الغذاء على تنشيطه. تثبيط الجهاز العصبي السمبثاوي أثناء الصيام يوفر للطاقة عن طريق إتقاص الميتابوليزم وإنتاج الحرارة - في حين أن زيادة نشاط الجهاز العصبي السمبثاوي أثناء التغذية يساعد على التخلص من الطاقة الزائدة. وتنشيط إنتاج الحرارة عن طريق الميتابوليزم تحدث بواسطة أثر أمينات الكاتيكول على مستقبلات β (β -AR) في النسيج الدهني البني (brown adipose tissue (BAT).

٣. الجهاز الدوري Cardiovascular System:

يعمل الإبنفرين على زيادة قوة ومعدل ضربات القلب عن طريق تنشيط مستقبلات بيتا (β -AR) في العضلة القلبية كما يحدث في حالة الخوف. وهذا هو المثال الوحيد المعروف الذي تتوسط فيه مستقبلات بيتا انقباض العضلات. ومن الناحية الفسيولوجية فإن زيادة ضخ الدم من القلب مرغوب فيه في حالة الضغوط. التوزيع الخاص للمستقبلات الأدرينرجية في العضلات الملساء المحيطة بالأوعية الدموية يوفر آلية لتحويل الدم وتوزيعه على أجزاء الجسم المختلفة في فترة الضغوط. فمثلا تحول الدم "بعيدا عن" الجلد - الأغشية المخاطية - الأنسجة الضامة - الكلية .. وهذه تحتوي عضلات أوعيتها الدموية على مستقبلات ألفا α -AR (أي تنقبض). وبالعكس فإن العضلات الملساء في المثرايين التاجية وكذلك في العضلات الهيكلية تحتوي على مستقبلات بيتا β -AR فقط .. حيث أن وجود α -AR السائدة ينقص ورود الدم لهذه الأعضاء الحيوية عند زيادة نشاطها.

ونقص ورود الدم إلى الكلية ينقص إزالة الجلوكوز (glucose clearance) من الدورة الدموية. كذلك تنقبض محفظة الطحال (spleen capsule) بواسطة كتيكولات الأمين وذلك لاحتوائها على α -AR .. وينتج عن ذلك زيادة الكرات الحمراء في الدم وهذا يساعد على كفاءة الدم في حمل الأكسجين من الرئتين. كذلك

بسبب الإبنفرين زيادة التصاق الصفائح الدموية عن طريق التأثير على β -AR فى الصفائح - وبذا ينقص الوقت اللازم للتجلط.

وفى العضلات الملمساء التى تسيطر فيها مستقبلات ألفا على الإنقباض يقوم الجهاز الباراسمبثاوى عن طريق إفراز الأسيتيل كولين بإحداث الإنبساط (هذا يحدث كذلك عند إنقباض العضلات القلبية). وعندما تنظم مستقبلات بيتا إنبساط العضلات الملمساء يقوم الأسيتيل كولين بتنظيم إنقباض هذه العضلات.

٤. الجهاز التنفسى:

تنبسط العضلات الملمساء فى الشعبات للرئوية bronchi (التي يوجد بها مستقبلات بيتا فقط) تحت تأثير أمينات الكاتيكول. وإنبساط هذه العضلات يسبب إتساع الممرات الهوائية فى الشعبات وبالتالي يزداد مرور الهواء المحتوى على الأكسجين وزيادة تبادل الغازات فى الرئتين تحت ظروف زيادة المجهود.

٥. مقاومة الضغط Stress Resistance :

الخلايا العصبية السمبثاوية بعد العقدة العصبية (Post GN) وكذلك خلايا نخاع الأدرينال تتصل بها مباشرة خلايا عصبية كولينية. الأسيتيل كولين المحرر من الأعصاب الكولينية يرتبط مع المستقبلات الكولينية الموجودة على الخلايا المستجيبة ويؤدى إلى طرد (exocytosis) الحويصلات المحتوية على كاتيكولات الأمين وذلك عند التشابك العصبى بين الخلايا العصبية السمبثاوية والخلايا المستجيبة لها .. أو (فى حالة الإبنفرين) إفرازها مباشرة فى الدم.

وتنظم إنزيمات نخاع الأدرينال تحت ظروف الضغط بواسطة وسائل عصبية لاهرمونية. التنظيمات العصبية تنشط إنزيمات tyrosine hydroxylase ، dopamine β -OH ase (DBH) .. أما التنظيمات الهرمونية فتتوسط إنزيم N-methyl transferase (NMT) . فمثلا عند قطع الإتصال العصبى مع غدة الأدرينال يمنع زيادة نشاط tyrosine hydroxylase و DBH عند حدوث الضغط - فى حين أن إنزيم NMT يستمر نشاطه.

وتحدث بالجسم إستجابات مختلفة تبعاً لإختلاف أنواع الضغوط: (أ) ففي حالة الضغوط العالمة الشديدة مثل إنخفاض سكر الدم - نقص الأكسجين - النزيف hemorrhage - إنهيار الدورة الدموية - وحالات الكر والفر (fight/flight) .. هذه تمسب تنشيط عام للجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال وينتج عنه تنشيط القلب - إنقباض الأوعية الدموية فى الجلد والكلية والأحشاء - والمحافظة على ورود الدم فى العضلات الهيكلية. (ب) أما فى حالات (الوقوف - المجهود الجسمانى - تغير درجة الحرارة المحيطة - تناول الغذاء - وإجراء عمليات تحتاج إلى الإنتباه) .. فهذه تنشيط "الجهاز السمبثاوى" وتسبب إعادة توزيع الدم أو تغيرات فى نشاط الغدد. وفى كل هذه للحالات ينسق نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال مع : الجهاز العصبى الباراسمبثاوى .. ومحور النخامية وقشرة الأدرينال .. ومسح العنبد من الببتيدات العصبية.

الخلل فى وظائف نخاع الأدرينال

نخاع الأدرينال غير ضرورى للحياحيث يقوم الجهاز العصبى السمبثاوى ببعض أدواره . لذا فليس هناك حالات مرضية ناجمة عن نقص نشاط نخاع الأدرينال. وتستعمل المركبات المضادة للمستقبلات الأدرينرجية فى العلاج الدوائى لبعض إختلالات الجهاز الدورى .. مثل زيادة ضغط الدم - عدم تكفؤ الدم فى الشرايين - عدم إتساق النبض. ويمكن تخفيض هذه الأعراض بسرعة بإستعمال هذه المركبات بدون ظهور أعراض جانبية (side effects). وتجرى تجارب لتطوير عقاقير متخصصة (مؤدية أو مضادة) تبعاً للأنواع المختلفة من المستقبلات الأدرينرجية.

١. أورام نخاع الأدرينال: قد تحدث أورام فى بداية العمر فى نخاع الأدرينال والجهاز السمبثاوى. ورغم أن معظم هذه الأورام غير خبيثة (benign) فإنها تسبب خطورة على الحياة. بعض هذه الأورام تحتوى على لينفرين فقط .. وبعضها يحتوى نورلينفرين فقط .. وبعضها يحتوى على لينفرين ونورلينفرين . وتميز هذه الأورام بزيادة كبيرة فى إفراز كاتيكولات الأمين وينتج عنها : زيادة شديدة فى ضغط الدم - زيادة معدل التمثيل القاعدى BMR - زيادة إستهلاك الأكسجين - فقد الوزن - اضطراب عصبى psychosis - وزيادة معدل التنفس. وتستعمل فى العلاج مركبات

(مثل α -CH₃ tyrosine) التي تثبط نشاط إنزيم tyrosine OH ase عن طريق تثبيط تنافسي .

٢. المستقبلات الأدرينرجية ومرض الربو: من الممكن تفسير أسباب وأعراض الخلل الفسيولوجي في مرض الربو على أسس نقص وظائف مستقبلات بيتا β -AR في الرئتين. وتشير النتائج إلى أن نقص وظائف مستقبلات بيتا يتضمن نقص عدد المستقبلات وعدم الارتباط بالمستقبل. كذلك تزداد شدة أعراض الربو بواسطة مضادات β -AR. وهذا يشير إلى أهمية β -AR(s) للنشطة في الحفاظ على وجود ممرات هوائية كافية في الرئتين.

٣. علاقة المستقبلات الأدرينرجية في الخلايا الدهنية بأمراض القلب: تلعب المستقبلات الأدرينرجية أدواراً هامة في تمثيل وتخزين وتخليق وتحلل الدهون .. فتشيط مستقبلات ألفا α -AR ينتج عنه تخزين الدهون في حين أن تنشيط مستقبلات بيتا ينتج عنه هدم الدهون في الخلايا. والتوزيع النمبي للمستقبلات الأدرينرجية يحدد الاختلاف في توزيع الدهن في جسم الإنسان تبعاً للجنس (gender). والاختلاف في توزيع مستقبلات ألفا تبعاً للجنس قد يفسر جزئياً اتجاه جسم الذكر في أن يشبه للثقة بدلاً من الكثرى كما في حالة الأنثى. وشكل الجسم الأنثوي له علاقة بزيادة مستقبلات ألفا (α -AR) وبالتالي زيادة عدد وحجم خلايا الدهن في الأماكن أسفل الخصر hips, thighs, buttocks (أي خارج الجسم) - في حين أن الذكر يتميز بزيادة عدد مستقبلات ألفا في النسيج الدهني في البطن (أي داخل الجسم).

أثبتت الدراسات وجود علاقة بين توزيع الدهون في أجزاء الجسم المختلفة وبين القابلية لأمراض السكر - ارتفاع ضغط الدم - السكتة القلبية stroke - عدم تنفق الدم في الشرايين - والموت المبكر. فعند المقارنة بين أفراد من الجنسين عند درجة متماثلة من السمنة (ترسيب الدهن): نجد أن الذكور الذي يترسب غالبية الدهون عندهم في الجزء الأعلى من الجسم (أي حول الأعضاء الحيوية في الجسم) توجد عندهم معدلات أعلى من هذه الأمراض - في حين أن الإناث يترسب الدهن عندهن أساساً في الأجزاء السفلى من الجسم (للتوزيع الأنثوي) ويقل عندهن معدلات هذه الأمراض عنها في الذكور.

وهذا الاختلاف في توزيع الدهون له أهمية فسيولوجية واضحة - فالإنثاء تحتاج إلى تخزين الدهن في جسمها في حالات عديدة منها: الحمل لتوفير الطاقة اللازمة لنمو الجنين؛ الرضاعة .. عند أقصى إنتاج من اللبن قد تفرز الأم حوالي ١,٥ لتر من اللبن يوميا (٣.٣ % دهن). وفي حالة عدم كفاية الطاقة في الغذاء قد تفقد الأم من جسمها إلى اللبن حوالي ٥٠ جم من الدهن يوميا (أى ٥ كجم في حوالي ٣ شهور) .

وهذا يوضح أن الأنثى أقوى فسيولوجيا عن الذكر في مقدراتها على تخزين الدهون في جسمها لتحمل أعباء فسيولوجية إضافية بدون أضرار صحية كبيرة.



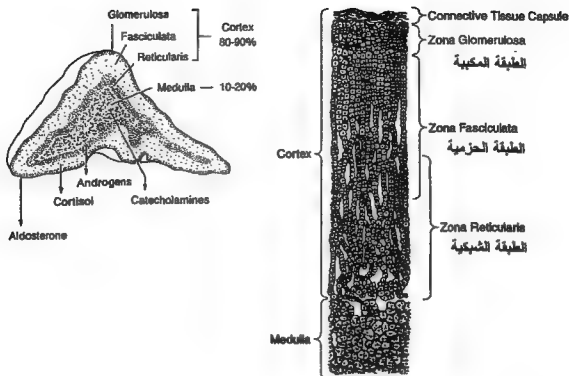
قشرة الغدة الجاركلوية (قشرة الأدرينال)

The Adrenal Cortex

قشرة الأدرينال تمثل نحو ٨٠-٩٠% من وزن الغدة (والنخاع ١٠-٢٠%) - وتوجد علاقة دموية وثيقة بين نمبجي القشرة والنخاع تجعل النواتج المفترزة من القشرة تفرق النخاع عن طريق شبكة دموية بابية. وبجانب ذلك يوجد فسي وريد الأدرينال المركزي صمامات تغير معدل ورود الدم المتدفق من قشرة الأدرينال. وكما سبق فإن تخليق الإنفرين في كرومافين الأدرينال يعتمد على هرمونات الأدرينال الإستيرويدية. كذلك فإن نمبج الكرومافين له المقدرة على تحويل الهرمونات الإستيرويدية الوسيطة التي تمر خلال النخاع إلى جلو كوكورتيكويدات (GI) glucocorticoids نشطة. والإرتباط التشريحي والعلاقة الوظيفية الوثيقة بين القشرة والنخاع تشير إلى أن هذين النمبجين (ولو أنهما من مصادر جنينية مختلفة) تكون وحدة وظيفية متكاملة .. على الأقل في القناريات العليا. وهذه العلاقة لها أهمية خاصة في التكيف تحت ظروف الضغوط حيث تزداد الحاجة لكل من هرمونات الإنفرين والجلوكوكورتيكويدات .

ويتكون نمبج قشرة الأدرينال من ثلاث طبقات تختلف مورفولوجيا ووظيفيا (شكل ٨-٩):

١. طبقة خارجية رقيقة تسمى الطبقة المكبية (z.g. zona glomerulosa).
٢. طبقة في الوسط أكثر سمكا تسمى الطبقة للحزمية (z.f. zona fasciculata).
٣. طبقة داخلية متوسطة السمك تسمى الطبقة الشبكية (z.r. zona reticularis).



شكل (٨-٩) : التركيب الهستولوجي لقشرة الأدرينال.

الطبقة المكببة (z.g.) تمثل حوالي ٥-١٠% من حجم القشرة ؛ الطبقة الحزمية (z.f.) تمثل حوالي ٧٥% من حجم القشرة وتحتوي على كمية كبيرة من جوامض الإسكوربيك ؛ الطبقة الشبكية (z.r.) تمثل حوالي ١٥-٢٠% من القشرة. وتمثل الخلايا بحبيبات دهنية تسمى liposomes تحتوي على الكولسترول cholesterol وهي المادة الأولية لتخليق الإستيرويدات. وتحتوي هذه الخلايا المنتجة للإستيرويدات (كما في الغدد الجنسية أيضا) على عدد كبير من الميتوكوندريا وعلى شبكة إندوبلازمية لمساء كثيفة. وترتب خلايا القشرة في صورة أبحال (cords) تمتد من النخاع إلى محفظة الأدرينال (capsule) المحيطة بالغدة. ويحيط بهذه الأبحال شبكة من الأوعية الدموية توفر سهولة مرور الإستيرويدات إلى الدم.

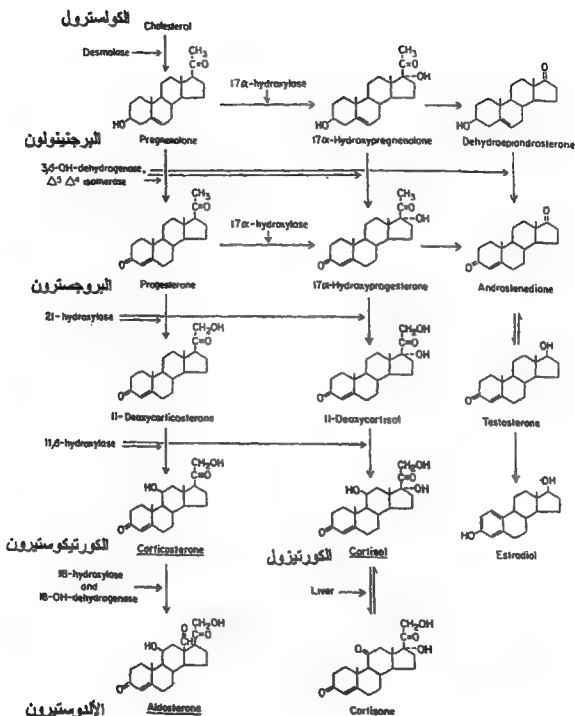
وتوجد في جنين الإنسان منطقة خاصة في قشرة الأدرينال تقع بين القشرة المستديرة والنخاع (تسمى قشرة الأدرينال الجنينية). وهي تزيد في الحجم عن حجم الكلية- وتضمر خلال الشهر الأخير من الحمل حتى تصل إلى أقل من 1/10 حجم الكلية. وفي الفأر تحتوى القشرة على منطقة ملاصقة للنخاع juxtamedullary zone تتخيز في الشكل تبعاً للعمر والجنس وتسمى X-Zone .. وتضمر هذه المنطقة في الذكر عند البلوغ تحت تأثير الأندروجينات وفي الأنثى عند بداية الحمل الأول (ولا تختفى في أنثى الفئران الغير ملقحة).

كيمياء وتخليق هرمونات قشرة الأدرينال

تفرز قشرة الأدرينال مجموعة كبيرة من المركبات الإستيرودية يصل عددها إلى حوالي ٥٠ مركب إستيرويدي - ثمانية فقط من هذه المركبات لها نشاط بيولوجي أهمها ثلاثة وهي الكورتيزول cortisol، الكورتيكوستيرون corticosterone، والألدوستيرون aldosterone . المادة الأولية لتخليق الهرمونات الإستيرودية هي الكوليستيرول cholesterol ويتكون من ٢٧ ذرة كربون (C-27). ولول خطوة في التخليق تتضمن فصل ٦ ذرات النهائية في السلسلة الجانبية للكوليستيرول وينتج عن ذلك تكوين البرجينيولون pregnenolone. وتحتاج هذه العملية إلى إنزيمات في الميتوكوندريا تسمى desmolase system لإزالة السلسلة الجانبية. وتحدث بعد ذلك عدة خطوات ينتج عنها تكوين مركبات وسطية تؤدي في النهاية إلى تكوين الهرمونات الإستيرودية المميزة للأنواع المختلفة (شكل ٨-١٠). وتقسّم هرمونات قشرة الأدرينال إلى ثلاثة مجموعات تبعاً لأثارها الرئيسية وهي: الجلوكوكورتيكويدات (GI) glucocorticoids ؛ الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids (Mnr) ؛ الأندروجينات androgens . وفي الإنسان فإن الكورتيزول هو (GI) الرئيسي، والألدوستيرون هو (Mnr) الرئيسي.

كل الهرمونات الإستيرودية تحتوى على نواة إستيرودية steroid nucleus (شكل ٨-١١).

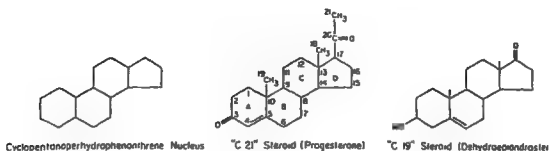
إسترويدات تحتوى على ٢١ ذرة كربون (C-21 steroids) : من أمثلتها الألدوستيرون والكورتيزول (وكذلك البروجسترون).



شكل (٨-١٠) خطوات التخليق الحيوي لهرمونات الأدرينال الإستيرويدية.

إسترويدات تحتوي على ١٩ ذرة كربون (19-C steroids) : ومن أمثلتها الأندروجينات (التستسترون والأندروستيديون androstenedione) .

إسترويدات تحتوي على ١٨ ذرة كربون (18-C steroids) : الإستراديول estradiol (وينتج من التستسترون) - ولا ينتج في قشرة الأدرينال إلا بكميات قليلة جدا.



شكل (٨ - ١١) : تسمية وطريقة ترقيم ذرات بعض الهرمونات الإستيرويدية.

الأندروجينات التي يوجد بها مجموعة كيتونية keto group عند ذرة الكربون رقم ١٧ (C-17) تسمى ١٧-كيتوستيرويد (17-ketosteroids). والإسترويدات المكونة من ٢١ ذرة كربون (C-21) التي تحتوي على مجموعة هيدروكسيل (OH) عند C-17 تسمى ١٧-هيدروكسي مستيرويد 17-hydroxysteroids [17-(OH)]. [steroids]. والنشاط الحيوي لهرمونات الأدرينال الإستيرويدية يتطلب وجود رابطة زوجية (double bond) بين (C-4,5)؛ وجود رابطة كيتونية عند C-3 (في الحلقة A)، وعند C-20. الدexamethasone هو جلوكوكورتيكويد مخلق له نشاط جلوكوكورتيكويد فعال ونشاط قليل من للكورتيكويد المعنى (Mnr).

ويتحول الكوليمترول إلى برجنينولون pregnenolone في الميتوكوندريا. وهذا المركب الناتج يذهب إلى الشبكة الإندوبلازمية الملساء smooth ER حيث تنتقل الرابطة الزوجية من ذرة الكربون الخامسة إلى ذرة الكربون الرابعة ، وكذلك حيث تتأكسد مجموعة (OH) عند ذرة الكربون الثالثة إلى مجموعة كيتون keto

group. ويتم هذه التغيرات بواسطة إنزيم أيزوميريز **isomerase** وكذلك بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز **3 β -OH-dehydrogenase** لتكوين البروجسترون **progesterone**. بقية الخطوات فسي تخليق الكورتيكويدات تتضمن إضافة مجموعات (OH) عند أماكن (١١، ١٧، ٢١) بواسطة إنزيمات الهيدركسلة **hydroxylases (OH ases)** وعلمية الهيدركسلة تتضمن أكسدة حيوية وتحدث عندما تضاف ذرة أكسجين بين ذرة الكربون وذرة الهيدروجين في نواة الإسترويد - وهذه تتطلب وجود **NADPH** وجزئ أكسجين وإنزيمات خاصة (OH ases). والخطوات التي تؤدي إلى تخليق الألدوستيرون **aldosterone** تتضمن إضافة مجموعة (OH) عند **C-18** يتبعه إزالة (H) بواسطة إنزيم ديهيدروجيناز **dehydrogenase** مما ينتج عنه تكوين مجموعة ألدهيد **aldehyde** عند ذرة للكربون ١٨ **C-18**. مجموعة (OH) في الوضع β (—OH) تعني أن مجموعة (OH) تقع فوق مستوى النواة الإسترويدية، أما مجموعة (OH) في الوضع α (—OH) فتعني أن مجموعة (OH) تقع تحت مستوى النواة الإسترويدية.

معظم كولسترول الأدرينال مصدره البلازما وليس مخرقا في الخلية. والمعدلات الرئيسية لنقل الكولسترول في بلازما الدم هي الليبوبروتين منخفض الكثافة **low-density (lipoproteins LP)**. ويوضح شكل (٨-١٢) إتران الكولسترول في غدة الأدرينال :

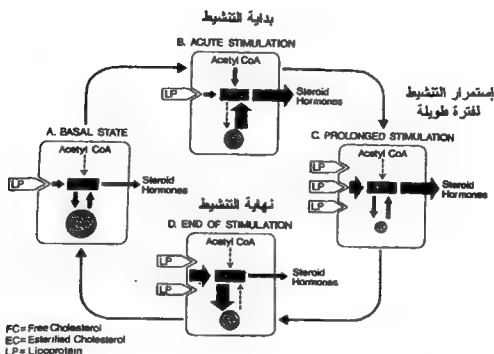
١. في وقت الراحة **Basal State** : - كمية الكولسترول التي تصل إلى الخلية بواسطة الليبوبروتين تتوازن مع كمية تحويل الكوليمستيرول إلى الهرمونات الإسترويدية التي تفرز بعد ذلك. والكمية النشطة من الكوليمستيرول الحر (**free cholesterol**، **FC**) مصدرها: كمية لليبوبروتين التي تدخل الخلية؛ والكمية المحدودة المخلقة داخل الخلية (عن طريق **acetyl Co A**) ؛ وتطلق إسترات الكولسترول **cholesterol esters [esterified cholesterol (EC)]**.

٢. وعند التنشيط بهرمون **ACTH** - يزداد تخليق الكولسترول داخل الخلية .. ويزداد كذلك تحلل إسترات الكولسترول (EC).

٣. وعند إستمرار التنشيط لفترة (وإستمرار تخليق الإستيرويدات) - كمية الكوليمستيرول المخزنة محدودة وتخليق الكوليمستيرول داخل الخلية يعود إلى المستوى الأساسي - لذا فإن كمية الكولسترول المطلوبة لإستمرار تخليق الهرمونات

الإسترويدية بها مصدرها (الليبو بروتين) من خارج الخلية. ويتم ذلك عن طريق زيادة عدد مستقبلات الليبوبروتين.

٤. عند نهاية تنشيط تخليق الهرمونات الإسترويدية - يخزن الليبوبروتين في صورة إسترات الكولسترول .



شكل (٨-١٢): مصادر الكولسترول المستعمل في تخليق هرمونات الأدرينال الإسترويدية تحت الظروف الفسيولوجية المختلفة.

المناطق الوظيفية في قشرة الأدرينال :

في معظم الثدييات تخلق المنز الوكوريكويد في الطبقة المكبية والجلوكوكورتيكويد في الطبقة الحزمية ، والأندروجينات في الطبقة الشبكية (z.f. قد تضرر أو تتضخم بدرجة كبيرة بدون تغير ملحوظ في z.g.). والطبقة المكبية zona glomerulosa

في الثدييات تختفد إنزيم $17\alpha\text{-OH ase}$ ولذا تخلف الكورتيكوستيرون التي لا تحتوي على مجموعة $17\alpha\text{-OH}$ بعكس الكورتيزول . ويتحول الكورتيكوستيرون إلى الألدوستيرون بواسطة إنزيم 18-OHase ثم إنزيم $18\text{-(OH) steroid dehydrogenase}$ (وهذا الإنزيم يوجد فقط في الطبقة المكببة) . وفي الإنسان والأبقار تنتج 17(OH) steroids (أي الكورتيزول) بواسطة الطبقة الحزمية والطبقة الشبكية - أما في الفأر والطيور فإن الكورتيكوستيرون وليس الكورتيزول هو الجلو كورتيكويد الرئيسي .

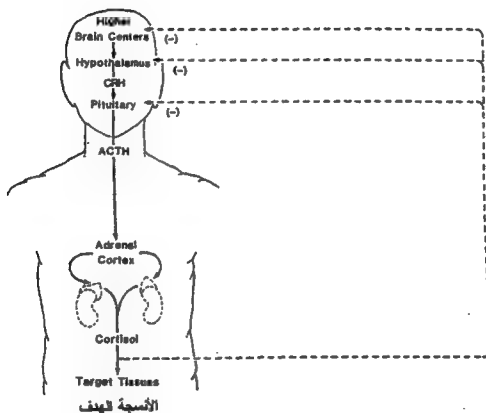
تنظيم تخليق وإفراز هرمونات قشرة الأدرينال

تختلف بدرجة كبيرة الأدوار البيولوجية لهرمونات الجلو كورتيكويد (GI) والمينرلوكورتيكويد (Minr) ولذا يختلف تنظيم تخليق وإفراز هاتين المجموعتين من الهرمونات. فتخليق وإفراز الجلو كورتيكويدات ينظم بواسطة ACTH من النخامية، في حين أن إفراز الألدوستيرون ينظم أساسا بواسطة نظام الرنين - الأنجيوتنسين renin-angiotensin system.

١. هرمونات القشرة المؤثرة على سكر الدم Glucocorticoids (GI) : ويسمى البعض كذلك القشرينات السكرية . وينظم إنتاج الجلو كورتيكويدات في خلايا الطبقة الحزمية z.f. بواسطة هرمون ACTH من النخامية - حيث ينشط الهرمون إنزيم الأدينيل سيكلاز (AC) في غشاء الخلية ويزيد تركيز cyclic AMP لدخل الخلية. كذلك ينظم إفراز ACTH بواسطة CRH من الهيبوثالامس. ويوجد تنظيم رجعي سالب لهرمونات الأدرينال الإستيروينية على مستوى النخامية والهيبوثالامس وعلى مستويات أعلى في الجهاز العصبي المركزي .. وذلك لتنظيم إفراز ACTH (شكل ٨-١٣). ويوضح (شكل ٨-١٤) أن تحضين خلايا أدرينال جنين الإنسان مع ACTH (أو cyclic AMP) ينتج عنه تكوين عامل النمو المشابه للإنسولين IGF-II (insulinlike growth factor II) الذي ينشط نمو الأدرينال أي زيادة عدد وحجم خلايا الأدرينال - حيث يعمل موضعيا (autocrine / paracrine) كعامل منشط للنمو.

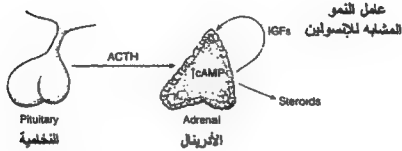
هرموني الكورتيزول (cortisol) والكورتيكوستيرون (corticosterone) هي أهم الجلو كورتيكويدات (GI) للمفرزة من قشرة الأدرينال. والكورتيزول هو

الجلوكوكورتيكويد الرئيسى فى الإنسان والخيول والخنازير والأغنام والكلب والقط ، فى حين أن الكورتيكوستيرون يسود فى الفئران والأرانب والطيور. أما الماشية فتفرز كميات متساوية تقريبا من الهرمونين - لكن فى العجول حديثة الولادة تفرز قشرة الأدرينال هرمون الكورتيزول فقط ولا يحدث إفراز للكورتيكوستيرون إلا بعد مرور ١٠ أيام من الولادة. ونسبة الكورتيزول إلى الكورتيكوستيرون فى الدم الوريدى للثدييات كالاتى: الإنسان والقط (١٠-٥):١؛ الأغنام (٢٠-١٥): ١؛ للكلاب (٥-٢): ١؛ الماشية ١:١؛ الفار والأرانب ٠,٠٥:١.



شكل (٨-١٣): دور الجهاز العصبى المركزى فى تنظيم إفراز هرمون ACTH من النخامية وهرمونات قشرة الأدرينال.

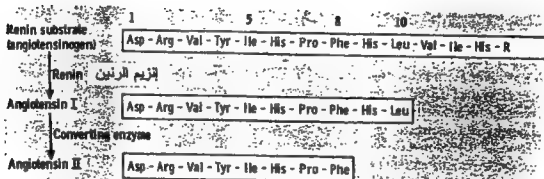
ويوجد فى الإنسان دورة يومية diurnal rhythm فى إفراز ACTH والكورتيزول وفى إخراج (OH)-17 steroids. وتتأثر هذه الدورة بعادة (النوم - اليقظة) فى الفرد. وفى الأشخاص الذين ينامون فى مواعيد منتظمة كل يوم يحدث زيادة حادة فى إفراز ACTH والكورتيزول فى الصباح الباكر وتصل إلى أقصاها بعد ساعة من اليقظة - ويقل مستوى هذه الهرمونات فى الدم فى المساء ويصل إلى أقل مستوى عند منتصف الليل. ويبدأ ظهور هذه الدورة فى الإنسان بعد عمر ٣ شهور. وتنعكس هذه الدورة فى الحيوانات الليلية مثل الفأر - أى يزيد المستوى فى المساء ويقل فى الصباح.



شكل (٨ - ١٤): دور عامل النمو المشابه للإنسولين (IGF) فى تنظيم نمو ونشاط قشرة الأدرينال.

٢. الألدوستيرون Aldosterone: ينظم إفراز الألدوستيرون من الطبقة المكبية (z.g.) بواسطة الأنجيوتنسين II (angiotensin II) (٨ أحماض أمينية). وعند إزالة الحمض الأميسى الأسبارتيك (عند النهاية الأمينية) من جزيء angiotensin II (شكل ٨-١٥) ينتج مركب من ٧ أحماض أمينية هو الأنجيوتنسين III (angiotensin III) - وقد أُعتبر فى الماضى كأحد نواتج هدم angiotensin II. وقد وجد أن هذا الببتيد له نفس فعالية angiotensin II فى إفراز الألدوستيرون فى الفأر لكن له نشاط قليل جدا فى رفع ضغط الدم - ومن الممكن إعتباره كهرمون متخصص لإفراز الألدوستيرون. مركب angiotensin II مشتق من angiotensin I (١٠ أحماض أمينية) وذلك بواسطة إنزيمات محولة converting enzymes.

ويشتق angiotensin I من بروتين أولي يسمى أنجيوتنسينوجين (أو renin substrate) مصدره الكبد - وتحويل هذا المركب إلى angiotensin I يتم بواسطة إنزيم الرنين renin. ويفرز إنزيم الرنين من خلايا حبيبية خاصة تسمى "الخلايا الملامسة لحزمة الشعيرات الدموية" (JG cells) (شكل ٨-١٦) .. والتي توجد في الشريان الدخلى (afferent arteriole) إلى شبكة الشعيرات الدموية في الكلية. وينتهى فعل angiotensin II على خلايا الطبقة المكبية (z.g.) في الأدرينال بواسطة إنزيمات angiotensinases التي تقصل الببتيد إلى أجزاء أصغر غير نشطة.

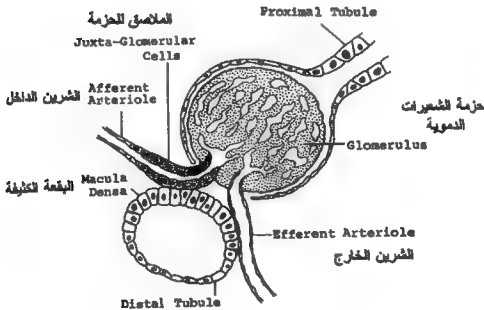


شكل (٨ - ١٥) : خطوات التخليق الحيوي لهرمون الأنجيوتنسين.

ويفرز إنزيم الرنين إستجابة لنقص حجم الدم (مستقبلات الضغط)، أو نقص اسموزية الدم osmolarity .. أى نقص Na^+ في الدم (مستقبلات كيميائية). وتوجد مستقبلات للضغط (baroreceptors) في "خلايا JG" وهي مصدر إنزيم الرنين - وكما سبق توجد هذه الخلايا في الشريينات الداخلة إلى الكلية وتستجيب للتغيرات في متوسط الضغط الناتج عن مرور الدم إلى الكلية. وتوجد المستقبلات

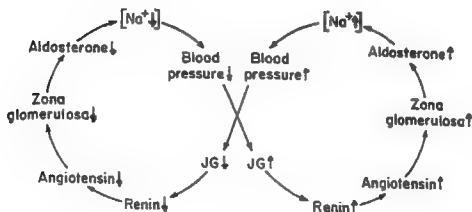
الكيميائية (chemoreceptors) في خلايا خاصة في النسيج الطلائى للأنياب البعيدة في الكلية تسمى البقعة الكثيفة (macula densa) - وهذه ترصد مستوى الصوديوم 'فى البول' داخل الأنابيب الكلوية البعيدة (شكل ٨-١٦) .. وزيادة مستوى الصوديوم 'فى البول' تسبب زيادة إفراز الرنين. الوحدة الفعالة لإفراز الرنين تتكون من خلايا JG وخلايا البقعة الكثيفة - وتسمى JG apparatus.

كذلك فإن الجهاز العصبى المسئول بنبه الخلايا الملاصقة لحزمة الشعيرات الدموية (JG cells) لإفراز الرنين عن طريق المستقبلات الأدرنجية - β - β (AR) فى هذه الخلايا - ويتوسط ذلك زيادة cyclic AMP التى تنشط طرد الحويصلات المحتوية على حبيبات الإنزيم. بجانب ذلك ينشط إفراز الرنين عند زيادة تركيز البوتاسيوم فى الدم.



شكل (٨ - ١٦) : الجهاز الملاصق لحزم الشعيرات الدموية فى الكلية.

ويوضح (شكل ٨-١٧) دور renin-angiotensin system فى إيزان الصوديوم وتخليق الألدوستيرون. يعمل الألدوستيرون على الأنابيب الكلوية البعيدة وربما بدرجة أقل على الأنابيب المجعة فى الكلية، إعادة إمتصاص الصوديوم الناتجة تزيد أسموزية الدم وكذلك حجم وضغط الدم والتي ترصد بواسطة JG cells والتي تستجيب بانخفاض إفراز إنزيم الرنين والألدوستيرون. بجانب ذلك فإن زيادة تركيز الصوديوم فى الدم قد يشبط مباشرة تخليق هرمون الألدوستيرون. وعند نقص الألدوستيرون فى الدم يقل مستوى الصوديوم وتزداد نسبة البوتاسيوم/الصوديوم .. وزيادة تركيز البوتاسيوم ينشط مباشرة إفراز الألدوستيرون. وبجانب أثر الأنجيوتنسين II المباشر على خلايا (z.glomerulosa) فإنه ينشط إنقباض الأوعية الدموية مما يؤدي إلى رفع ضغط الدم - وتستجيب الخلايا العصبية الحسية لرفع ضغط الدم وتمنع أثر للجهاز المبتأوى فى إفراز الرنين.



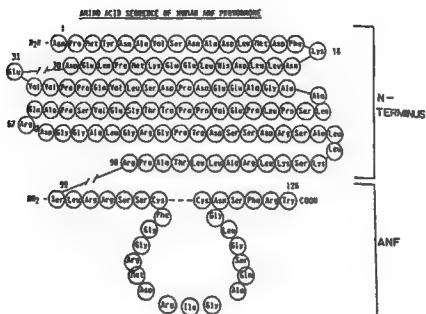
شكل (٨ - ١٧) : دور الرنين والأنجيوتنسين فى إيزان الصوديوم فى الجسم.

عامل أنين القلب المخرج للصوديوم

Atrial Natriuretic Factor (ANF)

يوجد هذا للعامل فى أنينات القلب وينشط إخراج الصوديوم فى البول. ويفرز فى الدم لمنع زيادة حجم الدم وذلك بتشيط إعادة الإمتصاص بواسطة الأنابيب الكلوية -

ويُزاد إدرار البول *diuresis* ويزداد إخراج الصوديوم في البول *natriuresis*.
وتحتوي الأنينات في القلب (*atria*) على حبيبات هي مصدر ANF - وحقن
مستخلص الأنينات (وليس البطينات) يسبب مرة إدرار البول وإخراج الصوديوم
في حيوانات التجارب.



شكل (٨ - ١٨) : للتركيب الأولى لعامل أذين القلب المخرج للصوديوم (ANF).

ويتكون ANF من ٢٨ حمض أميني - وهذا الببتيد مشتق من بادئ ANF (Pro-ANF) الذي يتكون من ١٢٦ حمض أميني (شكل ٨-١٨). ويفرز ANF عند زيادة حجم الدم وتمتد الأذين - ويسبب إخراج الصوديوم في البول ليعيد حجم الدم إلى الطبيعي. ويعمل ANF على تنشيط إدرار البول وإخراج الصوديوم بعدة طرق:

يثبط إنتاج الألدوستيرون من الأدرينال؛ يثبط إفراز إنزيم الرنين من الكلى وهذا الإنزيم لازم لتخليق الألدوستيرون؛ يسبب إنسداد الأوعية الدموية (بعارض أثر angiotensin II)؛ يثبط إفراز الأرجينين فازوبرسين (أى الهرمون المثبط لإخراج البول antidiuretic hormone, ADH) من النخامية الذى يعمل عكس ANF فى الاحتفاظ بالماء فى الجسم - وكذلك يثبط أثر AVP (ADH) على الكلى. وكل هذه الآثار لـ ANF تنقص لبقاء الصوديوم والماء - وبالتالي ينقص حجم وضغط الدم. كذلك يلعب ANF دورا رئيسيا فى تثبيط تناول السوائل والأملاح .. أى الشرب وللشمية للأملاح. ويترشح تركيز ANF فى الدم بين ٥٠-١٥٠ بيكوغرام/مل .. ونصف عمره البيولوجى ١ - ٣ دقيقة.

نقل وهدم هرمونات قشرة الأدرينال فى الدم

الهرمونات الإسترويدية غير قابلة للذوبان فى الماء وتنتقل إلى خلاياها الهدف مرتبطة مع بروتينات البلازما. ويرتبط الكورتيزول فى البلازما (إرتباط عكسى) مع: التراس كورتين transcortin (أو الجلوبولين الرابط للكورتيكويد-corticoid-binding globulin, CBG) ويزداد مستوى هذا البروتين فى فترة الحمل؛ ويرتبط كذلك بدرجة أقل مع الألبومين. ويوجد ٦% من الكورتيزول فى صورة حرة (غير مرتبطة) وهذا الجزء يمثل كمية الهرمون التى يمكن أخذها بواسطة الأنسجة الهدف. والجزء المرتبط من الكورتيزول وهو الجزء الأكبر يمكن أن يتحول بسرعة إلى للصورة الحرة من الهرمون. أما الألدوستيرون فيوجد أكثر من ٥٠% منه فى الدم فى صورة حرة. لذا فإن نصف العمر ($T_{1/2}$) للبيولوجى للكورتيزول فى الإنسان حوالى ٨٠ دقيقة فى حين أن ($T_{1/2}$) للألدوستيرون حوالى ٣٠ دقيقة فقط. وسبب ذلك هو النسبة العالية من الألدوستيرون الموجودة فى الدم فى صورة حرة غير مرتبطة وللتى تسهل تمثيله وإخراجه. وفى الإنسان فإن تركيز الكورتيزول فى الدم (١٣٠ نانوجرام/مل) أما الألدوستيرون فتركيزه (٠,١٢ نانوجرام/مل). كما أن تركيز الكورتيزول فى المشيمة والجاموس والأغنام والماعز والخيل نحو ١٨ ، ١٢ ، ٧ ، ١٢ ، ١٤ نانوجرام/مل على التوالى . ويحدث هدم إستيرويدات الأدرينال أساسا فى الكبد حيث يحدث إختزال فى الحلقة A (A-ring) وفى المجاميع الجانبية خارج الحلقة. ويتبع ذلك إقران الإسترويد (conjugation) مع حامض الجلوكورونيك

والكبريتات لتكوين مشتقات قابلة للذوبان في الماء - تخرج في البول (٧٥%)
والروث (٢٥%).

الوظائف البيولوجية لهرمونات قشرة الأدرينال

هرمون الكورتيزول هو الجلوكوكورتيكويد الرئيسي والألدوستيرون هو الكورتيكويد المعدني الرئيسي - لكن عند التركيزات العالية لأي من هذين الهرمونين (كما في بعض الحالات المرضية) فإنه يظهر كلا الأثرين (Mnr, GI). وسبب ذلك هو تقارب هذين الهرمونين في التركيب. لكن نمية نشاط الجلوكوكورتيكويد / المنرالوكورتيكويد أعلى في حالة الكورتيزول ولأل في حالة الألدوستيرون. والجدول التالي يبين الكفاءة النسبية لبعض هرمونات قشرة الأدرينال:

جدول (٨-١) : الكفاءة النسبية لبعض هرمونات قشرة الأدرينال ومشتقاتها.

الهرمون	نشاط (GI)	نشاط (Mnr)	النشاط ضد الإتهاب
الكورتيزول	١,٠	١,٠	١,٠
الكورتيكوستيرون	٠,٣	١٥,٠	—
الكورتيزون	٠,٨	٠,٨	٠,٨
دي أوكسي كورتيكوستيرون	٠,٠١	٣٠,٠	صفر
الألدوستيرون	٠,٣	٥٠٠,٠	٠,٣
الديكساميثازون (مصنعة)	٣٠,٠	٠,١	٢٥,٠

أولاً: هرمونات القشرة المؤثرة على سكريات الدم

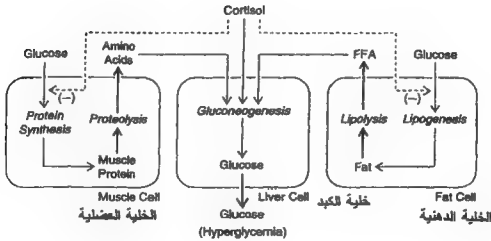
Glucocorticoids (GI)

إشتق الاسم من تأثيرها على تمثيل الكربوهيدرات .. وأهم هذه الهرمونات هي الكورتيزول والكورتيكوستيرون.

١. التمثيل الغذائي Metabolism : تؤثر الجلوكوكورتيكويدات على

تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين (شكل ٨-١٩). فهي تزيد تخليق عدد من

الأنزيمات الرئيسية المشتركة في عملية تخليق الجلوكوز من مصادر غير كربوهيدراتية gluconeogenesis فى خلايا الكبد - أى أن أنسر الجلوكوكورتيكويدات بنقية anabolic فى الكبد. لكن الجلوكوكورتيكويدات لها آثار هدمية catabolic فى العضلات الهيكلية والنسيج الدهنى - وهذه الآثار الهدمية سببها أن هذه الهرمونات تثبط أخذ الجلوكوز بواسطة هذه الأنسجة.



شكل (٨ - ١٩): الآثار الرئيسية لزيادة مستوى الكورتيزول على تمثيل الكربوهيدرات والدهون والبروتين.

وفى غياب الجلوكوز كمادة أولية لإنتاج ATP يحدث تحلل بروتين العضلات وتحلل الدهون. وتستخدم الأحماض الأمينية وبعض الأحماض الدهنية المتحررة من هذه الأنسجة فى عملية gluconeogenesis فى خلايا الكبد (أى تكوين كربوهيدرات من مصادر غير كربوهيدراتية). والجلوكوز الناتج إما أن يخزن فى صورة

جليكوجين أو يحرر في الدم. كذلك فإن زيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات مضاد للفعل الأنسولين بسبب: أثرها على زيادة مستوى سكر الدم؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات تنقص تجانب الخلايا لهرمون الأنسولين. وهذه الآثار تشجع ظهور أعراض مرض البول السكري diabetes mellitus.

ويمكن تلخيص أثر الجلوكوكورتيكويدات على الميتابوليزم كالآتي: يساعد على زيادة سكر الدم عن طريق تنشيط عملية gluconeogenesis .. وتنشيط إستخدام الجلوكوز كمصدر للطاقة. كذلك يساعد على هدم البروتين بالجسم خصوصا العضلات حيث يبطئ نقل الأحماض الأمينية وبناء البروتين بالعضلات في حين ينشط هدم الأحماض الأمينية عن طريق إزالة مجموعة الأمين لإستخدامها في تكوين الجلوكوز. وبالنسبة للدهون فإنها تشجع تحلل الدهون وتزيد تركيز الأحماض الدهنية الحرة في الدم وتشجع إستخدامها كمصدر للطاقة - كما تقوى وتسهل فعل الهرمونات الأخرى الهامة للدهون مثل أمينات الكاتيكول وهرمون النمو والجلوكاجون.

٢. الآثار المجيزة "المسهلة" Permissive Actions: معظم آثار

الجلوكوكورتيكويدات هو القيام بدور مجيز أو مسهل لهرمونات أخرى. وبالأخص فإنها لازمة لفعل هرمونات أمينات الكاتيكول - ففي غياب الجلوكوكورتيكويدات يحدث إتهيار الدورة الدموية في حالة الضغط وقد يؤدي إلى الوفاة. وسبب ذلك أن الجلوكوكورتيكويدات : لازمة لتخليق أمينات الكاتيكول في نهايات الأعصاب السمبثالية ونخاع الأدرينال؛ لازمة لأخذ أمينات الكاتيكول من شق التشابك العصبي synaptic cleft ؛ تنقص معدل هدم أمينات الكاتيكول بواسطة إنزيم O-methyltransferase (OMT). ويؤكد ذلك فقد نشاط الجهاز السمبثاوى ونخاع الأدرينال عند غياب الجلوكوكورتيكويدات - فبعد إزالة للنخامية ينقص أثر أمينات الكاتيكول على تحلل الدهون ويصحح ذلك بعد المعاملة بهرمون ACTH أو الجلوكوكورتيكويدات .

٣. الجهاز العضلى الهيكلى Musculoskeletal System: زيادة

نشاط قشرة الأدرينال ينتج عنه ضعف العضلات نتيجة هدم بروتينات العضلات وإستخدامها في تكوين الجلوكوز (gluconeogenesis). ضعف العضلات قد ينتج أيضا عند نقص نشاط قشرة الأدرينال ربما بسبب إنخفاض ضغط الدم للجهازى. كما أن المعاملة المستمرة لفترة طويلة بجرعات كبيرة من الجلوكوكورتيكويدات تؤدي إلى

زيادة إخراج الكالسيوم والفوسفور في البول .. كما تسبب نقص امتصاص هذين العنصرين من القناة الهضمية - وينتج عن ذلك هشاشة العظام وسهولة كسرها.

٤. التأثير على خلايا الدم Hematopoietic System: إعطاء الجلوكوكورتيكويدات يؤدي إلى نقص عدد خلايا الدم البيضاء الحامضية ووحيدة النواة والليمفاوية - وإلى زيادة عدد خلايا الدم البيضاء المتعادلة وتعزى هذه الزيادة إلى زيادة إنتاجها من نخاع العظام وإلى نقص معدل إزالتها من الدم. وإعطاء الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة يؤدي إلى ضمور للعقد الليمفاوية والغدة التيموسية thymus والطحال. كما تؤدي إلى زيادة عدد خلايا الدم الحمراء حيث أن الجلوكوكورتيكويدات تثبط عملية البلتهام (phagocytosis) كرات الدم الحمراء الممتنة.

٥. التأثير على الجهاز الدوري: الكورتيزول لازم للحفاظ على تماسك الأوعية الدموية وإستجابتها وكذلك الحفاظ على حجم سائل الجسم. وفي غياب الجلوكوكورتيكويدات يحدث إرتخاء الأوعية الدموية (vasodilation) بدرجة كبيرة وعدم إمتلائها بالدم مما يؤدي إلى إخفاض ضغط الدم بها خاصة وأن الدفع القلبي يقل. ويؤدي هذا إلى قصور في نقل الأكسجين والعناصر الغذائية إلى الأنسجة السطحية. كما تقل الإستجابة لفعل الإنفرين المسبب لإنتقاض الأوعية الدموية.

كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات لازمة للوظيفة الطبيعية للكلية - ففي غياب الهرمون يقل الترشيح في حزمة الشعيرات الدموية في الكلية ويقل معدل إخراج الماء. كذلك للكورتيزول تأثير مشابه للألدوستيرون في تشجيع إبقاء الصوديوم وإخراج البوتاسيوم - وأثر الكورتيزول أقل بكثير عن الألدوستيرون لكن تركيزه في الدم أعلى بكثير ولذا فله دور فعال في تنظيم إتران الإلكترونات في الجسم.

٦. الآثار على الجهاز العصبي: كما في حالة إستيرويدات الغدد الجنسية فإن إستيرويدات الأدرينال سواء أكان مصدرها الجنين أو الأم قد تلعب دور هام مبكر في إحداث أثر ثابت (بصمة imprinting) على الجهاز العصبي المركزي. لذا فإن إفراز الإستيرويدات بكميات كبيرة من الأم قد يكون له أثر معاكس في التطور الطبيعي للجهاز العصبي في الجنين (birth defects). وتؤثر الجلوكوكورتيكويدات على سلامة الخلايا العصبية في مرحلة نمو المخ .. وهي لازمة للحفاظ على سلامة

تركيب المخ الناضج. وبعض مناطق المخ التي لها دور في الذاكرة والقدرة على التعلم هي أنسجة هدف target tissues لإستيرويدات الأدرينال. قلة نشاط قشرة الأدرينال يصاحبها بطء نقل الإشارات العصبية إلى الجهاز العصبي المركزى - فى حين أن زيادة الكورتيزول تؤدي فى البداية إلى الإحساس بالنشاط العام وزيادة الشهية لتناول الطعام .. ثم يعقب ذلك الخمول.

٧. **المساهمة فى عملية الولادة (Parturition) :** فى الأغنام والماعز والأبقار يشترك محور (النخامية - الأدرينال) فى عملية الولادة. وتزيد مستويات الجلوكوكورتيكويدات فى جنين الأغنام قبل الولادة بعدة أيام - كذلك فإن حقن ACTH أو الكساميثازون dexamethasone (جلوكوكورتيكويد مصنع) يسبب ولادة مبكرة. كما يسبب الكورتيزول إنتاج الـ surfactant فى حويصلات الرئة فى الجنين - وهو فوسفوليبيد لازم لتنظيم التوتر السطحي فى حويصلات الرئة. أدرينال الجنين قليلة الإستجابة نسبيا لهرمون ACTH حتى ٧ - ٩ أيام قبل الولادة .. وسبب ذلك هو وجود ببتيدات كبيرة الوزن الجزيئى فى الدم وتمنع إستجابة الأدرينال لهرمون ACTH (بتخليق الجلوكوكورتيكويدات) . وانخفاض مستويات هذه الببتيدات الكبيرة الحجم فى وقت متأخر من الحمل ربما كان أحد العوامل التى تحفز عملية الولادة.

كما أن الكورتيزول والبرولاكتين هى الهرمونات الرئيسية اللازمة لتكوين اللبن lactogenesis فى الغدد الثديية .

٨. **التأثيرات المضادة للإلتهاب والمثبطة للمناعة**
Antiinflammatory and Immunosuppressive Effects : عند تركيزات عالية غير فسيولوجية تعمل الجلوكوكورتيكويدات على تثبيط تقاسعات الإلتهاب والحساسية (وبإسراع إنتام الجروح). وآلية هذا الفعل للكورتيزول تتضمن المحافظة على سلامة أغشية الليسوزومات (lysosomes) ومنع إفراز الأنزيمات المحللة التى تحدث عادة فى فترات الإلتهابات. كذلك تقوم الجلوكوكورتيكويدات بمنع دخول خلايا الدم البيضاء leucocytes إلى الأنسجة المصابة .. وتسبب كذلك تثبيط مناعى. فبجانب آثارها الهدمية على بروتينات العضلات والعظام فإن الجلوكوكورتيكويدات تسبب ضمور الجهاز الليمفاوى (العقد الليمفاوية - الليموسية - الطحال) ونقص تكوين الخلايا الليمفاوية .. وبالتالي فشل الجسم فى إنتاج أجسام مضادة أثناء العدوى.

لذا فإن الجلوكوكورتيكويدات تعيد في منع الآثار الغير مرغوب فيها (اعراض الإنتهابات ..) - لكن إستعمالها بكثرة تجعل الفرد أكثر قابلية للإصابة البكتيرية الشديدة بسبب تثبيط الجهاز المناعى.

٩. دور الجلوكوكورتيكويدات GI فى التكلم (التكيف) العام (General Adaptation Syndrome (GAS) : بدأ سيليه Selye الكتابة عن هذه الظاهرة عام ١٩٣٦ - وأوضح أن إستجابة الجسم للضغوط stress تمر بعدة مراحل: الإنذار alarm reaction؛ المقاومة resistance؛ الإنهاك exhaustion.

فعدد الإستجابة المبدئية للضغوط ينشط "الجهاز السمبتاوى ونخاع الأدرينال" (E, NE) - وبالتالي يزداد النشاط الميتابوليزمى والنشاط الحركى العام فى الجسم "alarm reaction". فيزداد معدل التمثيل الأساسى (BMR) ويزداد ورود الدم إلى الأعضاء النشطة فسيولوجيا. ومن الآثار الرئيسية لأمينات الكاتيكول فى الدم هى إستهلاك جليكوجين الكبد لإنتاج الجلوكوز - وهذا المصدر سهل الحصول عليه وبالرغم من أنه محدود فإنه كافى للإستجابة الفورية للضغوط (alarm).

كذلك ينشط إفراز الجلوكوكورتيكويدات من قشرة الأدرينال - وتعمل الجلوكوكورتيكويدات عن طريق فعل مجيز (permissive action) بزيادة نشاط الجهاز السمبتاوى ونخاع الأدرينال .. كذلك تزيد أثر كاتيكولات الأمين على تحلل الدهون من لتسبيج الدهنى. والأحماض الدهنية المفزة توفر مصدر للطاقة اللازمة للبقاء على الحياة فى غياب مخازن الجليكوجين فى الكبد (لحين إعادة التخزين بواسطة عملية gluconeogenesis). واثار الجلوكوكورتيكويدات على الميتابوليزم أبطأ عن الآثار السريعة المبدئية لأمينات الكاتيكول- لكنها توفر الاستجابة الثانية "المقاومة resistance" اللازمة لاستمرار نشاط الجهاز السمبتاوى ونخاع الأدرينال وكذلك لعملية gluconeogenesis فى الكبد.

وعند استمرار الضغوط لفترة طويلة يدخل الفرد المرحلة الثالثة للتكيف "الإنهاك exhaustion". فاستمرار إفراز الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة يؤدي إلى : هدم العضلات - زيادة سكر الدم diabetes mellitus - ضمور الجهاز المناعى - خلل فى الأوعية الدموية - قرحة فى الجهاز الهضمى ..
لذا فإن هرمونات الأدرينال الإستيرويدية لازمة للبقاء تحت الضغوط - لكن استمرار زيادة إفرازها لفترة طويلة يؤدي إلى إختلالات فسيولوجية عديدة.

ثانيا: الألدوستيرون Aldosterone (شكل ٨-٢٠):

الأثر الرئيسى لهرمون الألدوستيرون هو تشجيع إبقاء الصوديوم فى الجسم وإخراج البوتاسيوم ولأيون الهيدروجين (H^+). وينشط الألدوستيرون (عادة امتصاص الصوديوم من الأنابيب الكلوية والغدد اللعابية والعرقية والغشاء المخاطى للأمعاء - ونتيجة لذلك يفقد البوتاسيوم بالتبادل مع الصوديوم وذلك عند زيادة مستوى البوتاسيوم فى الدم. أما عند نقص مستوى بوتاسيوم الدم فيزداد إخراج أيون الهيدروجين (H^+) عن طريق الأنابيب الكلوية البعيدة. كذلك يلعب الألدوستيرون دورا هاما فى عملية القمّة الحيوان للحرارة حيث أنه يقلل فقد الصوديوم فى العرق ويشجع إبقاء الماء بالجسم حتى لا تحدث زيادة فى تركيز صوديوم الدم. إتعدلم إفراز الألدوستيرون يسبب فقد الصوديوم فى البول بكمية قد تصل إلى ٢٠ جم يوميا - وهى تساوى ١/٠ كمية الصوديوم فى الجسم.

وتوجد مستقبلات للألدوستيرون فى مخ الفأر والتي عن طريقها قد ينظم الألدوستيرون تناول الأملاح (salt intake).

ثالثا : أندروجينات الأدرينال Adrenal Androgens:

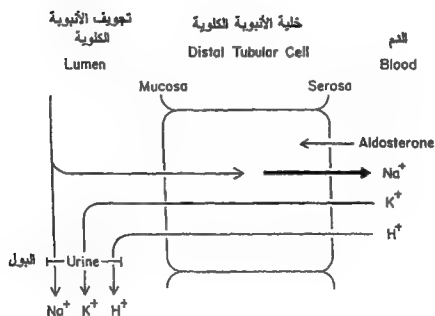
تنتج الطبقة الشبكية فى قشرة الأدرينال كميات قليلة من الأندروجينات. وفى الأنثى فإن أندروجينات الأدرينال تساعد فى للتغيرات التى تحدث عند البلوغ - وقد تعمل كمواد أولية precursors لإنتاج الإستروجينات خارج الغدد الجنسية بعد إقطاع الطمث . وقد يحدث خلل فى تكوين هرمونات الأدرينال الإسترويدية بسبب إختلال فى خطوات تكوين الإستيرويدات أو نتيجة أورام - وقد يؤدى إلى زيادة إفراز الأندروجينات من الأدرينال وظهور أعراض للذكورة فى الإناث.

آليات عمل هرمونات الأدرينال الإسترويدية

١. هرمونات الجلوكوكورتيكويدات: الجلوكوكورتيكويدات تنظم نشاط العديد من الأنسجة. ومعظم الآثار تتضمن تخليق بروتين جديد (de novo) فى الخلايا أى تنشيط عمليات النسخ والترجمة الخاصة بتخليق البروتين - وهى فى الغالب إقزيمات طبيعتها هائمة ؛ كذلك فإن الجلوكوكورتيكويدات عند تركيزات فسيولوجية تنشيط إنزيم

(GC) **guanylate cyclase** فى عديد من الأنسجة ؛ وتثبط تخليق البروستاجلاندينات عن طريق تثبيط نشاط إنزيم الفوسفوليپاز phospholipase ؛ وتعدل (modulate) أعداد مستقبلات الهرمونات الأخرى فى أغشية الخلايا.

ومستقبل الجلوكوكورتيكويدات عبارة عن بروتين داخل الخلية الذى (عند ارتباطه مع الهرمون الفعال) يرتبط مع سلاسل خاصة فى DNA وينشط نسخ m-RNA. وقد يحدث أحيانا نقص فى مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات .. أو خلل فى وظيفة المستقبل (نقص فى التجانب مع الكورتيزول).



شكل (٨-٢٠): الآثار الفسيولوجية لهرمون الألدوستيرون على إعادة امتصاص الصوديوم وإخراج البوتاسيوم وأيون الهيدروجين بواسطة الكلية.

٢. هرمون الألدوستيرون: أجريت دراسات مكثفة على الكلية (ومثانة الضفدع) لدراسة آلية عمل هرمون الألدوستيرون. ويزيد الألدوستيرون معدل انتقال

Na^+ خلال الخلايا الطلائية لهذه الأعضاء - وهذا يتم في خطوتين: دخول Na^+ من السائل ناحية التجويف luminal (نقل غير نشط) ؛ يتبع ذلك خروج Na^+ خلال الغشاء المصلى serosal إلى السائل بين الخلايا (نقل نشط). ويؤثر الألدوستيرون عن طريق تخليق بروتين داخل خلايا الأنسجة الهدف - وتؤثر هذه البروتينات بتنشيط نقل الـ Na^+ عبر الغشاء الطلائي. وتوجد ٣ آليات محتملة (شكل ٨-٢١):

(أ) مضخة الصوديوم sodium pump - حيث تقوم هذه البروتينات مباشرة بتنشيط مضخة الصوديوم* التي تقع عند الجانب المصلى من الخلية.

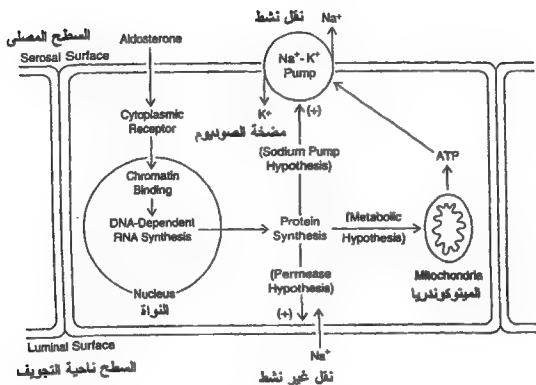
(ب) النظرية الميتابوليزمية metabolic hypothesis - وفيها تقوم البروتينات المخلفة بزيادة إمداد ATP* إلى مضخة الصوديوم.

(ج) نظرية النفاذية permease hypothesis - تقوم هذه البروتينات بزيادة نفاذية غشاء الخلية ناحية التجويف* لأيونات Na^+ . كذلك ينشط الألدوستيرون تخليق الأحماض الدهنية وتغيير تركيب الليبيدات في غشاء خلية مثانة للضفدة.

هرمون الأرجينين فازوبرسين AVP (ADH) كذلك يزيد معدل إنتقال الصوديوم (التخلص من الصوديوم) والنفاذية للماء ويتم هذين الأمرين عن طريق زيادة cyclic AMP (في مثانة الضفدة). لما الألدوستيرون فباله ينشط إنتقال الصوديوم (الإحتفاظ بالصوديوم) - لكنه لا يؤثر على النفاذية للماء ولا يؤثر على زيادة إنتاج cyclic AMP .. وقد ينشط هرم cyclic AMP عن طريق تنشيط نشاط إنزيم الفوسفوداي إستريز phosphodiesterase.

مستقبلات الكورتيكويدات المعدنية (Mnr): مستقبلات Mnr المستخلصة من الأنسجة لها قابلية للإجذاب بدرجة مماثلة للألدوستيرون (الـ Mnr الفسيولوجي) وللجوكورتيكويدات مثل الكورتيزول والكورتيكوستيرون. وهذه المركبات الأخيرة توجد في الدم بتركيزات أعلى كثيرا عن الألدوستيرون. وتوجد هذه المستقبلات في الأنسجة الهدف لـ (Mnr) مثل الكلية والغدة النكفية والقلون .. وفي الأنسجة الغير هدف مثل المخ والقلب. لكن في الأنسجة الهدف لـ (Mnr) فإن هذه المستقبلات ترتبط مع الألدوستيرون فقط في الحيوان الحى (*in vivo*) - وسبب ذلك هو وجود إنزيم $11\beta - (\text{OH}) \text{steroid dehydrogenase}$ ، وهذا الإنزيم يحول الكورتيزول والكورتيكوستيرون (وليس الألدوستيرون) إلى مشتقات في صورة 11-

keto ، وهذه المشتقات "لا تستطيع الإرتباط مع مستقبلات Mnr" بعكس الألدوستيرون.



شكل (٨-٢١): آليات عمل هرمون الألدوستيرون على الكلية.

الخلل في وظائف قشرة الأدرينال

(١) الخلل في إفراز الكورتيزول:

١. مرض آديسون Addison's Disease - وصف هذا المرض عام ١٨٥٥. وقد يكون مصدره "أولي primary" وينتج عن هدم تام لقشرة الأدرينال بسبب

الإصابة بالسلس مثلاً - وينتج عنه نقص في إفراز (GI) و (Mnr). ومن أعراضه نقص سكر الدم - ضعف - فقد للوزن - زيادة صبغ الجلد - إنخفاض ضغط الدم - الرغبة في تناول الملح. وقد يكون مصدره ثانوي أو tertiary حيث يحدث الخلل على مستوى النخامية أو الهيبوثالامس مثل غياب corticotrophs نشطة في النخامية أو فشل الهيبوثالامس في إفراز CRH.

٢. مرض كوشنغ's Syndrome - وصف عام ١٩٣٢.

ويتضمن زيادة إفراز الجلوكوكورتيكويدات لفترة طويلة. وقد يكون مصدره "أولي" مثل ورم في الأدرينال ؛ وقد يكون مصدره ثانوي مثل : ورم في النخامية يفرز كمية كبيرة من ACTH .. أو زيادة عدد خلايا corticotrophs في النخامية .. أو إفراز ACTH من خارج النخامية (ectopic). وعموما فإن قياس ACTH والكورتيزول في الدم يحدد مصدر الخلل.

بعض أعراض زيادة الكورتيزول تشمل: (أ) زيادة سكر الدم - وهذا يؤدي إلى مرض البول السكري نتيجة زيادة سكر الدم لفترة طويلة وهدم خلايا - β للمفرزة للإنسولين. (ب) سمنة منتصف الجسم central obesity - يحدث تغيير في توزيع الدهون بسبب تحلل الدهون بواسطة هرمون الأنسولين. وقد يحدث كذلك ترسيب الدهون في الوجه وأعلى الظهر. (ج) يحدث كذلك هدم العضلات الهيكلية - وهزال الأطراف - وضعف العظام والعمود الفقري (نتيجة هدم البروتين) - وزيادة الصبغة بالجلد (زيادة إفراز ACTH).

(ب) الخلل في إفراز الألدوستيرون:

مرض كون Conn's Syndrome - وصف عام ١٩٥٥. وفيه يحدث

زيادة إفراز الألدوستيرون غالبا بسبب ورم في الأدرينال (أولي). زيادة إفراز الألدوستيرون تسبب زيادة إفراز K^+ و H^+ في الأنابيب الكلوية .. ولتي تتبادل مع Na^+ الذي يعاد امتصاصه. وهذا يؤدي إلى القلوية alkalosis نتيجة فقد أيونات H^+ . كذلك زيادة إبقاء Na^+ يؤدي إلى زيادة إبقاء الماء والإرتفاع الشديد في ضغط الدم.

(ج) الاختلالات نتيجة نقص الإنزيمات في الأدرينال:

قد تحدث بعض اختلالات وراثية تؤدي إلى نقص إنزيمات معينة تشترك في تخليق إستيرويدات الأدرينال. شدة هذا الخلل يعتمد على مكان حدوثه في سلسلة تخليق الهرمونات الإستيرويدية.

١. أعراض الذكورة المصاحبة لتضخم الأدرينال (شكل ٨-١٠): وفيها تظهر أعراض الذكورة نتيجة فقد واحد أو أكثر من الإنزيمات التالية:

أ. غياب إنزيم $\text{steroid dehydrogenase (OH)} - \beta 3$. يحدث نقص في تكوين الكورتيزول والأندوستيرون (وبالتالي فهو عادة يؤدي إلى الوفاة) - ويزداد إفراز ACTH نتيجة نقص NFB. الناتج الرئيسي هو DHEA .. ورغم أنه أندروجين ضعيف فإن وجوده بكميات كبيرة يسبب ظهور أعراض الذكورة في الموليد الجديدة للمصابة.

ب- غياب إنزيم $\text{OHase} - \beta 11$. يقل تكوين الكورتيزول - وبالتالي يزداد إفراز ACTH وتتضخم الأدرينال. وتحدث زيادة في تكوين مركبات وسطية التي توفر للمواد الأولية (substrates) لتكوين الأندروجينات (معظمها أندروستيونيون androstenedione) مسببة ظهور أعراض الذكورة في الإناث وزيادة مظاهر الذكورة في الذكور. كذلك يزداد تكوين 11-deoxycorticosterone (11-DOC) على حساب تكوين الكورتيزول وهذا المركب كورتيكويد معنوي (Mnr) ويؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. ويتم العلاج بإعطاء كورتيزول لمنع إفراز ACTH.

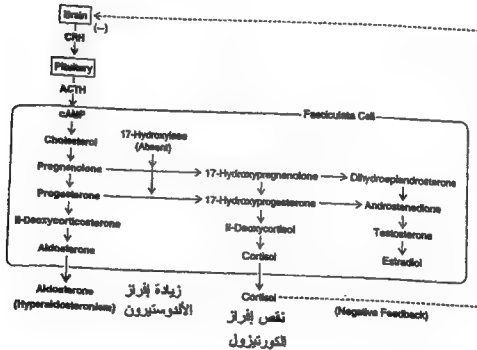
ج - غياب إنزيم $\text{OHase} - \beta 21$. يحدث في ٩٠ - ٩٥ % من الحالات وقد يكون النقص جزئي أو كلي - ويسبب في الإناث زيادة إفراز الأندروجينات التي تؤدي إلى ظهور أعراض الذكورة. كذلك فلين إنزيم $\beta 21$ OHase لازم لإنتاج الأندوستيرون لذا ففي كثير من الحالات يعطى للمريض (GI) و (Mnr) للبقاء حيا.

٢. نقص إنزيم Corticosterone Methyl Oxidase (CMO):

مرض وراثي وفيه يقل إفراز الألدوستيرون - ويزداد مستوى 18-(OH)steroids في الدم والبول. وسبب المرض قد إنزيم CMO الذي يسبب لكسدة مجموعة (OH) على C-18 لتكوين ألدهيد aldehyde .

٣. نقص إنزيم 17-OHase (شكل ٨-٢٢): ينتج عن نقص نشاط هذا الإنزيم نقص تخليق الكورتيزول والأندروجينات. كما قد يحدث نقص للإنزيم في نسج المبيض - وحيث أن التستسترون هو المادة الأولية لتخليق الإستراديول لذا يحدث نقص في إفراز الإستروجينات وينتج عنه ضمور الثدي والأعضاء التناسلية. ويعتمد مقدار التأثير على موعد حدوث نقص الإنزيم (عند الولادة أو في مرحلة تالية من العمر).

كذلك فإن نقص الإنزيم يشجع تحول تخليق الإسترويدات في الأرنبال إلى زيادة تكوين الألدوستيرون والمواد الأولية لتكوينه (11-DOC والكورتيكوستيرون). وبسبب نقص الجلوكوكورتيكويدات يزداد إفراز ACTH .. وكذلك زيادة المنرالوكورتيكويد الذي يؤدي إلى زيادة ضغط الدم، وتعالج الأعراض بواسطة الدكساميثازون (dexamethasone) .. وهو مركب له نشاط جلوكوكورتيكويدى كبير يمنع إفراز ACTH ولا يوجد له نشاط كورتيكويد معننى (Mnr).



شكل (٨ - ٢٢): زيادة إفراز هرمون الألدوستيرون من قشرة الأرنبال نتيجة نقص نشاط إنزيم 17 α -hydroxylase.

الباب التاسع

هرمونات الغدد التناسلية

Gonadal Hormones

هرمونات الغدد التناسلية أو هرمونات الجنس sex hormones عبارة عن مجموعة من الهرمونات تفرز أساساً من الخصية testis في الذكر ، أو من المبيض ovary (حويصلات المبيض ovarian follicles والجسم الأصفر corpus luteum) والمشيمة placenta في الأنثى. وتقوم بأدوار فسيولوجية هامة في تنظيم عمليات التناسل وتنظيم وظائف أخرى هامة للكائن الحي.

هرمونات الجنس الذكورية

Male Sex Hormones

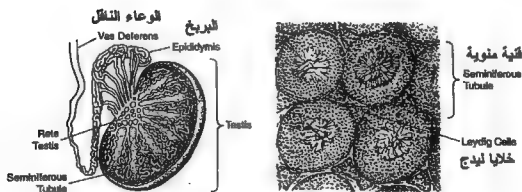
تركيب الجهاز التناسلي الذكري

عدد الذكر الجنسية الغير متشكلة في الجنين يحدث بها تغيرات تحفزها لتشكيل إلى خصيتين. وتنتج خصية الجنين هرمون التستوسترون (T) testosterone وهو الهرمون المسئول عن تشكل وتطور الجهاز البولي التناسلي urogenital system الخاص بالذكر. ثم تصبح الخصية ساكنة حتى البلوغ الجنسي puberty حيث تنشط بواسطة هرمونات الجوناډوتروبيونات من النخامية.

الخصية Testis (شكل ٩-١): الوظيفتان الرئيسيتان في الخصية البالغة هي:

توفير بيئة مناسبة لتخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis وإفراز هرمون التستوسترون الذي ينظم العديد من وظائف الجسم المرتبطة بالوظائف التناسلية في الذكر. وتعتبر الخصيتان أعضاء الجنس الأولية primary ويوجدان في كيس الصفن scrotum خارج الجسم. وكل خصية بيضاوية الشكل وفي الإنسان البالغ طولها حوالي ٤-٦ سم وقطرها ٢-٣ سم؛ وفي الثور طولها ١٠-١٥ سم وعرضها ٥-٨ سم. وتزن الخصية الواحدة نحو ٢٠ جم في الإنسان، ٣٠٠-٥٠٠ جم في الثور، ٢٥٠-٣٠٠ جم في الكبش، ٢-٣ جم في تكور الأرانب. ويحيط بكل خصية غلاف

من نسيج ضام يسمى الغلاف الأبيض tunica albuginea يخترق نسيج الخصية ويقسمها إلى فصوص صغيرة تحتوى على القنات المنوية seminiferous tubules. والقنات المنوية أنابيب ملتوية وتحتوى الخصية فى الإنسان على حوالى ٩٠٠ قنية طول كل منها حوالى نصف متر - ويتم بداخلها إنتاج الحيوانات المنوية sperms وتنتج الخصيتين فى الشاب البالغ حوالى ١٢٠ مليون حيوان منوى يوميا. وتتجمع هذه القنات لتكوين شبكة من الأنابيب الصغيرة تسمى الشبكة الخصوية rete testis التى تصب فى قنوات مخرجة efferent ductules ومنها إلى البربخ epididymis. والبربخ أنبوبة ملتوية طوله فى الإنسان حوالى ٦ متر ويتكون من رأس caput وجسم corpus وذيل الذى يرتبط مباشرة مع الوعاء الناقل vas deferens. ويتضخم جزء من الوعاء الناقل إلى الأمبولا ampulla وذلك قبل دخوله مباشرة إلى جسم غدة البروستاتا prostate gland. وتقع الحويصلات المنوية seminal vesicles واحدة على كل جانب من البروستاتا وتصب فى الأمبولا ناحية البروستاتا.



شكل (٩-١) : التركيب التشريحي والهيستولوجى للخصية فى الإنسان.

وتكون الطبقة الخارجية للقيبات المنوية من نسيج ضام وعضلات لمساء - أما الطبقة الداخلية المبطننة فتتكون من خلايا سيرتولى Sertoli cells الذى يرتبط بها الخلايا الجرثومية spermatogonia والحيوانات المنوية الناضجة والغير ناضجة فى مراحل مختلفة من التشكل (مندمجة فى خلايا سيرتولى وفيها بينها). وتقوم خلايا سيرتولى بإمداد العناصر الغذائية وعوامل أخرى لازمة لنضج الحيوانات المنوية . وتتحرك الخلايا الكاملة النضج (الحيوانات المنوية sperms) فى تجاويف القنبيات المنوية - ويتبع ذلك تقدمها ببطء إلى الشبكة الخصوية والبربخ حيث تخزن فى ذيل البربخ.

ويوجد بين القنبيات المنوية خلايا ليديج Leydig cells (الخلايا البينية interstitial cells) وفيها تنتج الأندروجينات - وتكون حوالى ٢٠ % من كتلة الخصية البالغة . وخلايا ليديج غير موجودة فى خصية الذكور الغير بالغين - لكن توجد فى خصية الذكور حنبشى الولادة وفى الذكور البالغين حيث أنها مفرزة لهرمون التستسترون. وعند نضج الخلايا الجرثومية فى القنبيات المنوية باستعمال أشعة إكس أو الحرارة المرتفعة فإن خلايا ليديج الأكثر مقاومة تستمر فى إفراز التستسترون.

تخليق الأندروجينات (شكل ٩-٢)

كما فى قشرة الأدرينال يعمل الكوليسترول كمادة أولية لتخليق الستيرويدات pregnenolone فى خلايا ليديج. الليوبوروتين منخفض الكثافة low-density lipoprotein (LDL) الموجود خارج الخلايا هو المادة الأولية الرئيسية لإنتاج الأندروجين بواسطة خلايا ليديج فى معظم الثدييات. لكن بخلاف الحال فى قشرة الأدرينال فإن تحويل الستيرويدات إلى 17-hydroxylated steroids هو المسار الرئيسى فى تخليق الإستيرويدات فى الأنسجة البينية للخصية - أما تحويل الستيرويدات إلى البروجسترون الذى يتبعه إضافة مجموعة (OH) عند C-17 فليست مسارا مهما فى الخصية . وتتحول 17-(OH)-steroids عن طريق إزالة السلسلة الجانبية (C-20,21) إلى 17-ketosteroids .. التى تتحول بالتالى إلى التستسترون testosterone وهو الإسترويد الرئيسى الناتج من خلايا ليديج فى الخصية. وينتج كذلك الأندروستيديون androstenedione والديهيدرو إي أندروستيرون dehydroepiandrosterone (DHEA) لكن النشاط الفسيولوجى لهذين الأندروجين قليل.

الهرمون فى الدم

يرتبط معظم التستوستيرون مع بروتينات النم كالأبى : ٤٤% ترتبط مع الجلوبيولين .. وهو الجلوبيولين الرابط للتستوستيرون testosterone-binding globulin (TeBG) ؛ ٤٠% ترتبط مع الألبومين ؛ وحوالى ١٤% ترتبط مع بروتينات أخرى (ويوجد ٢% من التستوستيرون بصورة حرة فى الدم) . وتفرز الخصية الطبيعية فى الإنسان حوالى ٥-١٠ ملليجرام تستوستيرون يوميا فى حين أن للكمية المخزنة فى الخصيتين الطبيعيتين حوالى ٢٥ ميكروجرام فقط . ويختلف تركيز التستوستيرون فى الدم باختلاف نوع الحيوان كما هو موضح فى الجدول رقم (٩-١) . كذلك يوجد فى دم الذكور كمية بسيطة من الإسترانيول (حوالى ١/٥ الكمية الموجودة فى دم الأنثى الغير حامل) .

جدول (٩-١) : تركيز هرمون التستوسترون فى نكور بعض الحيوانات .

النوع	التركيز (نانوجرام/مل)	النوع	التركيز (نانوجرام/مل)
الإنسان	٧١,٥	الحصان	٢,١
الثور	٦,٧	القط	٦,٣
الكلب	٥,٢	الكلب	٢,٢
التيس	٦,٢	الخنزير	٤,٠

ويهدم التستوستيرون أساسا فى الكبد حيث يحدث: أكسدة مجموعة الهيدروكسيل (OH) على C-17؛ إختزال الحلقة A؛ إختزال المجموعة الكيتونية على C-3 (شكل ٩-٢) . والنواتج الرئيسية من هدم الإستروجينات فى الإنسان هى أساسا (17-ketosteroids) etiocholanolone ، epiandrosterone ، androsterone .. والتي تخرج فى البول فى صورة مشتقات الجلوكيوريدات والكبريتات .

التظيم الهرمونى لنشاط الخصية

توجد وظيفتين رئيسيتين للخصية : إنتاج الإستروجين ، تخليق الحيوانات المنوية . وتتسق هذه الوظائف بواسطة عدد من هرمونات للنخامية والتي تنظم بالتالى بواسطة هرمونات الهيبوثالامس .

١. الهرمون المحرر للجوناډوتروپينات (GnRH) والهرمونات المنشطة للغدة الجنسية (GTH) : أظهرت التجارب القديمة أن إزالة النخامية تسبب ضمور الخصية - ويمكن إعادة الخصية إلى الحالة الطبيعية بإعطاء مستخلص النخامية المحتوى على الجوناډوتروپينات (GTH) . ويزداد إفراز الجوناډوتروپينات بعد إزالة الخصية وينقص الإفراز بعد حقن الأندروجينات . هذه الملاحظات أثبتت أن أندروجينات الخصية تحدث تغذية رجعية سالبة NFB على النخامية والهيپوثالامس لتنشيط إفراز الجوناډوتروپينات من النخامية.

كذلك فإن إتلاف lesion أماكن معينة من الهيپوثالامس تثبط إفراز الجوناډوتروپينات من النخامية - وهذه الأماكن من الهيپوثالامس هي أماكن لها علاقة بإنتاج GnRH . وإفراز GnRH من الهيپوثالامس لا يحدث باستمرار لكن يحدث بصورة دورية episodic كل ١-٣ ساعات - وهذا لازم لمنع تحول خلايا gonadotrophs فى النخامية إلى عدم الإستجابة لـ GnRH (أى نقص مستقبلات GnRH فى النخامية) . وفى الذكر البالغ فى الإنسان يحدث إفراز نبضى pulsatile لهرمون LH كل ٩٠ دقيقة تقريبا ، أما فى الكباش والثيران فيحدث كل ١٢٠ دقيقة وكل ٤ ساعات على التوالى . وتختلف هذه المدة من وقت لآخر أى تتأثر بعوامل خارجية.

وفى عديد من الثدييات يفرز LH "عند تعريض الأنثى إلى الذكر" . وفى الفئران فإن تكرار عرض نفس الأنثى على الذكر قد يؤدي إلى تلاشى إفراز LH فى الذكر عند العروض المتتالية للأنثى (التعود habituation) - لكن عند تقديم أنثى جديدة للذكر يبدأ إفراز دفعات LH . وهذه الإستجابة العصبية الهرمونية تعتبر هامة لتنشيط سلوك المغازلة courtship والإتصال الجنسي copulatory behavior فى بعض الأنواع من الحيوانات. ويوضح دور كل من LH و FSH فى تنظيم وظائف الخصية كالآتى:

هرمون LH : LH المعلم ($^{125}\text{I-LH}$) يرتبط مع خلايا ليدج (البينية) ويزيد مستوى cyclic AMP بها (وليس فى اللقنات المنوية).

هرمون FSH : يرتبط مع خلايا سيرتولى ويزيد مستوى cyclic AMP فى اللقنات المنوية (وليس فى الخلايا البينية). كذلك ينشط تحويل التستسترون إلى دايهيدروتستسترون 5 α -DHT ، وإسترايول E2 داخل خلايا سيرتولى. وبالرغم

من أن FSH يعمل أساساً على خلايا سيرتولى ، فإنه كذلك يزيد عدد مستقبلات LH في الخلايا البينية. هرمون FSH بمفرده لا ينشط تخليق الأندروجينات في خلايا ليدج البينية - لكنه يزيد بدرجة كبيرة أثر LH على خلايا ليدج (تأثر مع LH) في زيادة نشاط إنزيم $(3\beta\text{-HSD})$ - isomerase - steroid dehydrogenase $(3\beta\text{-OH})$ وهو أساسي في تخليق الإستيرويدات.

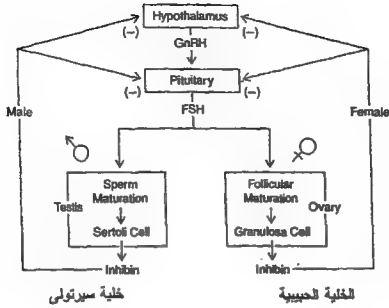
٢. البرولاكتين (PRL): يلعب البرولاكتين دوراً في تنظيم

أعداد مستقبلات LH في خلايا ليدج في الخصية. فبعد إزالة النخمية في ذكور الفئران ينتج فقد مستقبلات LH في الخصية - وحقن FSH أو LH في هذه الفئران لا يعيد مستقبلات LH في الخصية لكن معاملة الحيوانات المزال منها النخامية بهرمون البرولاكتين يؤدي إلى منع فقد مستقبلات LH. كذلك تثبيط إفراز الجوناووتروبينات (FSH و LH) من نخامية القار بالمعاملة بـ anti-GnRH أو الإستراديول أو التستوسترون لا ينتج عنه فقد مستقبلات LH في الخصية .. لكن عند تثبيط إفراز البرولاكتين (بواسطة ergot alkaloids) ينتج عنه نقص مستقبلات LH.

٣. الإيهيبين (Inhibin (شكل ٩-٣): هو هرمون ببتيدي ينتج في خلايا

سيرتولى Sertoli بالقيتا المنوية ويعمل على تثبيط إفراز FSH من النخامية. لكن في حالة غياب تكوين الحيوانات المنوية بواسطة الخصية (مثلاً بعد تعرض الخصية للإشعاع أو العلاج الكيميائي) يرتفع مستوى FSH في الدم (أي لا يوجد إيهيبين) ويبقى مستوى LH عادي. أي أن خلايا سيرتولى بمفردها لا تستطيع خفض مستوى FSH في غياب عملية تخليق الحيوانات المنوية - مما يشير إلى أن إنتاج الإيهيبين بواسطة خلايا سيرتولى ينظم بواسطة عوامل ناتجة عن نضج الحيوانات المنوية .

وعند تحضين خلايا النخامية مع خلايا سيرتولى يثبط إفراز FSH - أي أن إفراز FSH ينظم عن طريق تنظيم رجعي سلبي على النخامية بواسطة عامل مثبط مصدره خلايا سيرتولى. كذلك فإن تحضين الخلايا الحبيبية granulosa من حويصلات المبيض مع خلايا النخامية (سواء من ذكر أو أنثى) ينتج عنه تثبيط إفراز FSH. وعند حقن أجسام مضادة للإيهيبين (anti-I) في الفئران من كلا الجنسين يحدث ارتفاع مستوى FSH في الدم - أما LH فلا يتغير.



شكل (٩-٣): أدوار هرموني FSH والإنهيبين في تنظيم وظائف الخصية والمبيض.

الوظائف البيولوجية للأندروجينات

أندروجينات الخصية مسؤولة عن نمو وتطور الأنسجة والأعضاء التي تميز الذكر - فهي مسؤولة عن تشكل وتطور: الجهاز البولي التناسلي في الذكر؛ الأعضاء الجنسية الثانوية (المساعدة)؛ الأعضاء الجنسية الخارجية. وتستجيب العديد من الأنسجة للهدف لهرمون التستوسترون (T) مباشرة - لكن أحياناً فإن التستوسترون يجب أن يتحول أولاً إما إلى ديهيدروتستوسترون DHT في بعض الأنسجة أو إلى الإسترايول (E₂) في أنسجة أخرى حيث تتوسط لئلا التستوسترون على هذه الأنسجة.

وبعد الآثار الأولى للتستوسترون في التطورات المبكرة للجنين تبقى الغدد الجنسية ساكنة حتى البلوغ حيث يزداد نشاط الغدد الجنسية إستجابة لإفراز الجونادوتروبينات من النخامية. وارتفاع مستويات الأندروجين في الدم الناتجة هي المسؤولة عن بداية تخليق الحيوانات المنوية spermatogenesis وعن نمو وتطور

الصفات الجنسية الثانوية التي يبدأ ظهورها عند البلوغ الجنسي puberty. ومن
لحار الأندروجينات فى الذكر :

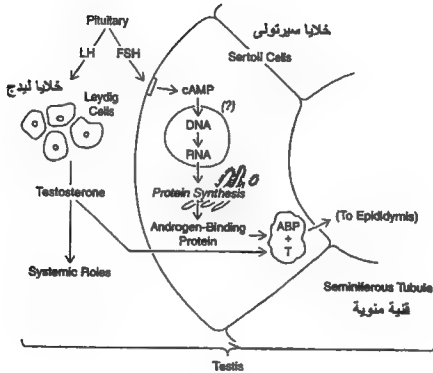
١ . تكوين الحيوانات المنوية Spermatogenesis : حث FSH فى
الفران الغير بالغة أو البالغة المزال منها النخامية يزيد بدرجة كبيرة حجم الخصية
(زيادة عدد خلايا سيرتولى) لكن لا يسبب ظهور الحيوانات المنوية الناضجة لو زيادة
إفراز خلايا ليدج Leydig cells . فإتمام تخليق الحيوانات المنوية يحتاج إلى
أندروجين (T) - بجانب FSH اللازم لبدء التخليق. وآلية تخليق الحيوانات المنوية
كالآتى (شكل ٩-٤):

(أ) يرتبط FSH مع مستقبلات أغشية خلايا سيرتولى وينتج عن ذلك زيادة
تكوين cyclic AMP (التي تنشط إنزيم بروتين كيناز protein kinase) . وينتج
ذلك تخليق m-RNA اللازمة لتخليق البروتين الرابط للأندروجين androgen-
binding protein (ABP)، ثم إفرازه فى تجاويف القنوات المنوية.

(ب) مستقبلات LH فى الخصية توجد فى خلايا ليدج. ويؤثر LH بزيادة إنتاج
cyclic AMP وإنتاج التستوستيرون (T) فى خلايا ليدج - ثم يحرر التستوسترون من
خلايا ليدج إلى الدم الجهازى .. وكذلك يذهب جزء إلى القنوات المنوية المجاورة .
وفى خلايا سيرتولى يرتبط التستوسترون مع البروتين الرابط - أى أن ABP يوفر
آلية لتراكم التستوسترون فى خلايا سيرتولى قريباً من الخلايا الجرثومية
spermatocytes . وهذه الخلايا الجرثومية تعتمد فى نضجها على الأندروجين لكنها
تفتقد مستقبلات للأندروجين - لذا فإن خلايا سيرتولى تتوسط أثر التستوسترون على
نضج الحيوانات المنوية .

(ج) تتحرر التستوسترون والبروتين الرابط من خلايا سيرتولى عن طريق
الطرء الخلوى exocytosis إلى تجاويف القنوات المنوية - ومن التجاويف يساعد
البروتين الرابط فى نقل التستوسترون إلى البربخ . ويتم نضج الحيوانات المنوية فى
مناطق رأس وجسم البربخ حيث تكتسب المقدرة على الإخصاب والحركة. وتحتفظ
هذه الحيوانات المنوية بالمقدرة على الإخصاب عند تخزينها فى البربخ لمدة شهر
على الأقل - حيث تبقى مثبطة وغير نشطة لوجود العديد من البروتينات المثبطة فى
إفرازات البربخ. حركة هذه الحيوانات المنوية ونشاطها تحدث عند قذف السائل
المنوى نتيجة تخفيف هذه البروتينات المثبطة بواسطة إفرازات الحويصلات المنوية

والبروستاتا وغيرها التي تحمل الحيوانات المنوية إلى خارج الجهاز التناسلي الذكري.



شكل (٩-٤): تأثيرات الجونادوتروبينات (FSH و LH) على خلايا سيرتولي وخلايا ليديج في الخصية.

٢. تشكل المخ **Brain Differentiation**: خلال المراحل الجنينية الأولى تنشط خصية الجنين بواسطة هرمون مفرز من مشيمة الأم يسمى جونادوتروبين مشيمة الإنسان (HCG) -

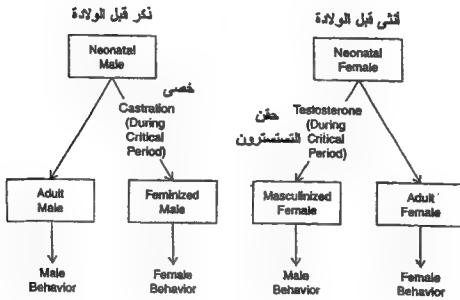
وتنتج كميات متوسطة من التستسترون طوال المرحلة الجنينية "يكتء من الأسبوع السابع" وتستمر لمدة ١٠ أسابيع أو أكثر قليلا بعد الولادة. بعد ذلك ينتج قليل جدا من التستسترون من الخصية خلال الطفولة حتى عمر ١٠-١٣ عاما تقريبا .. ثم ينتج بدرجة كبيرة عند البلوغ الجنسى . والهرمون المفروز فى المرحلة الجنينية بسبب تطور الجسم ويعطيه خواص الجسم الذكرى - وتبهط الخصية فى كيس الصفن خلال الشهرين الأخيرين من الحمل تحت تأثير التستسترون.

وبجانب تأثيره على الخواص الجسمية فإن التستسترون المفروز فى المرحلة الجنينية يؤثر على الجهاز العصبى المركزى ويسبب تغييرات فسيولوجية وسلوكية مستديمة. فى نكفر الثدييات البالغة تفرز الجونادوتروبينات (FSH, LH) عامة من النخامية بطريقة منتظمة **tonic secretion** - فى حين أنه فى ثث الثدييات البالغة تفرز الجونادوتروبينات من النخامية بطريقة دورية **cyclic** أى أن كمية الجونادوتروبينات المفروزة تتبع نمط متكرر دوريا خاص بالنوع. وإفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية تحدد ظهور السلوك الجنسى للدورى ودورة المبيض فى نضع البويضات والتبويض وكذلك نمو الرحم الدورى. وهذه الإختلافات بين الذكور والإناث سببها تأثيرات لهرمون التستسترون على مستوى الهيبوثالامس:

(أ) **النخامية غير مسئولة عن إفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية أو غير دورية.** فعند نقل للنخامية من فار نكر أو أنثى إلى الجنس الآخر لا يؤثر على العمليات التناسلية فى أى من الجنسين.

(ب) **الهيبوثالامس هى المسئولة عن هذه التأثيرات (شكل ٩-٥):** (١) فعند خصى جنين الفار الذكر وهو فى الرحم (أى إزالة مصدر التستسترون فى مرحلة حرجة من تشكل المخ) تفرز الجونادوتروبينات عند من البلوغ بطريقة دورية كما فى حالة الأنثى - كذلك يحدث له سلوك جنسى أنثوى عند البلوغ عند الحطن بهرمون الإسترايول. **حقن التستسترون بجرعة عالية مرة واحدة فى أنثى الفار** "فى مرحلة حرجة (وهى فى الرحم أو بعد أيام قليلة من الولادة) ينتج عنه عند البلوغ عدم إفراز الجونادوتروبينات بطريقة دورية - كذلك تظهر هذه الإناث السلوك الجنسى للذكر (التفرز **mounting** على إناث لخرى). كذلك تحدث هذه التأثيرات عند غرس التستسترون فى الهيبوثالامس وليس فى أى مكان آخر.

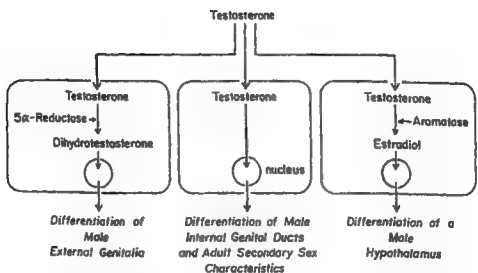
(ج) المبيض غير مسئول عن هذه التغيرات: فعند غرس المبيض في فأر ذكر بالغ حدث له "خصى قبل الولادة" (أو في أنثى بالغة أزيل منها المبايض) فإن ذلك لا يؤثر على وظيفة المبيض للمغروس - أى يحدث تبويض بطريقة طبيعية. أما عند غرس المبيض في فأر ذكر بالغ حدث له "خصى بعد الولادة" بفترة طويلة (بعد المرحلة الحرجة) لا يحدث تبويض في المبيض المغروس.



شكل (٩-٥): تأثيرات الخصى والمعاملة بالتستسترون في أجنة الفئران على سلوك الذكور والإناث عند البلوغ.

مما سبق يتضح أن التستسترون المفرز من خصية الجنين كيف الجهاز العصبي (الهيبوثالامس) بطريقة تجعل إفراز الجونادوتروبينات من النخامية (عند البلوغ) تحدث بطريقة متقدمة tonic بدلا من طريقة دورية cyclic. أى أن التستسترون يشكل الجهاز العصبي المركزى (CNS) إلى النمط الذكري وأن التشكل يحدث فى الهيبوثالامس (androgen differentiation of the hypothalamus).

تشكل الهيبتوثالامس المنكرة يحدث عن طريق تحول التستسترون (T) إلى الإستراديول (E_2) - ويتم ذلك بواسطة إنزيم أروماتيز *aromatase* الموجود فى المخ (الهيبتوثالامس) (شكل ٩-٦) . وعند حقن التستسترون المعلم (3H -T) نجده فى المخ فى صورة إستراديول معلم (3H - E_2). هرمون dihydrotestosterone (DHT) الذى لا يتحول إلى E_2 لا يؤثر على تشكّل الهيبتوثالامس. أى أن هرمون التستسترون يعمل كبداى هرمون لتخليق الإستراديول فى المخ ، وتخليق الدايهيدروتستسترون DHT (شكل ٩-٧) فى بعض الأنسجة مثل الأعضاء الجنسية الخارجية.



تشكيل الأعضاء الجنسية
الخارجية فى الذكر

تشكيل هيبتوثالامس الذكر

شكل (٩-٦) : هرمون التستسترون قد يكون بداى هرمون لإرمونى الدايهيدروتستسترون (DHT) والإستراديول.



شكل (٩-٧) : تحول هرمون التستسترون إلى DHT على مستوى الخلية.

٣. الأثر على الجهاز العصبي: بجانب آثار الأندروجينات على شكل الجهاز العصبي المركزي (الذي يحدث قبل الولادة في الرحم) تعمل الإندروجينات عن طريق مورد رجعي سالب لتثبيط إفراز الجونادوتروبينات من النخامية - ويزداد إفراز الجونادوتروبينات بعد إزالة الخصية.

وتوجد مستقبلات للأندروجين في أنوية الخلايا في مخ الفقريات حيث تعمل الأندروجينات على تنشيط السلوك الجنسي. فمثلاً غرس حبيبات الأندروجين في مناطق خاصة في مخ اللجاجة تظهر سلوك التزاوج copulatory behavior. وفي اليمام (doves) يعتمد سلوك المغازلة courtship في الذكر على أثر الأندروجين على مكان خاص على الهيپوثالامس - عنف المغازلة (aggressive) يعتمد على التستسترون ، أما نشاط البحث عن العش فيعتمد على الإستراديول الناتج من تحول التستسترون. والأندروجينات تلعب دوراً هاماً في تكوين وإبقاء السلوك الهجومي aggressive behavior وسيطرة الذكر male dominance في معظم الطيور - وهذا السلوك الجنسي الهجومي يقل بعد الخصي لكن يعود بعد المعاملة بالأندروجينات.

وتوجد مراكز (أنوية) خاصة في الفقرات القطنية الخامسة والسابعة في الحبل الشوكي لذكور الفئران - وتحتوي على خلايا عصبية حركية motoneurons التي

تمد العضلات المخططة في القضيبي. وتعمل الأندروجينات على هذه الخلايا العصبية الحركية لتنشيط القضيبي أثناء التزاوج.

٤. التأثيرات البنائية Anabolic Effects: المكان الرئيسي لفعل الأندروجينات (خارج الأنسجة التتاسلية) هي العضلات الهيكلية - وهذا يفسر جزئياً الاختلافات في وزن الجسم بين الذكر والأنثى في عديد من الأنواع. كذلك أثر التستسترون على زيادة نمو عضلات وعضاريف الحنجرة في الإنسان بسبب زيادة عمق الصوت في الذكر. العضلات الهيكلية لا تستطيع تحويل للتستسترون إلى دايهدروتستسترون - لذا فمن المحتمل أن التستسترون له تأثير بنائي مباشر على العضلات. وأثار الأندروجينات على نمو العضلات سببها هو مقدرتها على زيادة إبقاء نيتروجين (N) الغذاء عن طريق تخليق البروتين. وقد أمكن تخصيص مشنقات عديدة من الأندروجينات لاستخدامها في تنشيط نمو الجسم بدون إحداث آثار أندروجينية. وتسمى هذه المركبات anabolic steroids (أي الإستيرويدات البنائية أو المنشطة للنمو).

كذلك يشجع التستسترون نمو العظام بشكل كبير خاصة أثناء البلوغ حيث يزيد من ترسيب الكالسيوم بالعظام - ويسبب نمو المادة البينية matrix نتيجة لتأثير التستسترون على تنشيط بناء البروتين. وقد يستعمل هرمون التستسترون في علاج هشاشة العظام في مرحلة الشيخوخة في الذكور. ومن التكاثرات غير المباشرة لفعل التستسترون البنائي للبروتين هو زيادة معدل التمثيل الأساسي BMR بنحو ١٥% بسبب تنشيطه للإنزيمات التي تزيد حيوية ونشاط الخلايا.

٥. تكوين كرات الدم الحمراء Erythropoiesis : الأندروجينات تنشط تكوين كرات الدم الحمراء بطريق مباشر على نخاع العظام، وبطريق غير مباشر عن طريق تنشيط إنتاج هرمون الإريثروبويتين في الكلية . لذا فإن تركيز كرات الدم الحمراء أعلى في الذكر عنه في الإناث.

٦. الصفات الجنسية الثانوية Secondary Sex Characteristics: التطورات الكبيرة والتغيرات في السلوك التي تحدث في الذكر عند البلوغ الجنسي سببها زيادة إفراز التستسترون من الخصية والذي يؤثر على أنسجة هدف خاصة. ولختلاف الصفات الجنسية الثانوية بين الذكر والأنثى توجد في جميع الفقريات -

وهذه الاختلافات عادة عبارة عن تحورات فى الغطاء الخارجى أو ما نحته من الأنسجة (تلون الجلد - لون الشعر وتوزيعه وخشونته - تكوينات جلدية خاصة مثل القرون والمنقار والمخالب ... إلخ).

(أ) الأعضاء الجنسية Sex Organs - الغدد الجنسية للمساعدة (accessory) تعتمد على التستسترون لإنتاج إفرازات تضاف للسائل المنوى - فتؤثر الأندروجينات على تنشيط تكوين الشبكة الإندوبلازمية فى خلايا البروستاتا والحوصلات المنوية .. وأثار التستسترون على البروستاتا يزداد بدرجة كبيرة بواسطة البرولاكتين . ويحتوى الحيوان المنوى على كمية قليلة من الميتوبلازم ولذا يحتاج إلى مصدر غذائى من السائل المنوى - ويفرز للفركتوز (وهو مصدر الطاقة الرئيسى للحيوانات المنوية) من الحوصلات المنوية تحت تأثير التستسترون. كذلك يزداد حجم الأعضاء الجنسية الثانوية (مثل القضيب وكيس الصفن) تحت تأثير التستسترون أو الدايديدروتستسترون .

(ب) الجلد والشعر: يختلف لون الجلد من جنس لآخر فى معظم الفقريات (خصوصا الطيور والأسماك). وتغير لون الجلد يحدث عادة "خلال موسم للتناسل" ويعتمد على الأندروجين. وتزداد خشونة شعر بعض الحيوانات بواسطة الأندروجينات. كذلك تؤثر الأندروجينات على نمط نمو الشعر - فتتسبب الأندروجينات نمو شعر النخن وشعر الإبط axilla وشعر العانة pubic hair (وهذه تنمو كذلك فى الإناث تحت تأثير الأندروجينات من الأدرينال). كذلك تسبب الأندروجينات ظهور الصلع baldness فى الذكور فى حالة الإستعداد الوراثى .. وقد يظهر فى الإناث فى حالة زيادة إفراز الأندروجينات من الأدرينال.

وتتسبب الغدد الدهنية sebaceous glands بواسطة الأندروجينات. ويظهر "حب الشباب" acne فى الذكر فى مرحلة البلوغ الجنسى - وسبب ذلك هو زيادة نشاط الغدد الدهنية نتيجة زيادة مستوى الأندروجينات فى الدم . وقد وجد حديثا إكبان تحويل DHEA إلى androstenedione والتستسترون و DHT (الأكثر نشاطا) فى الغدد الدهنية فى الإنسان - ويتم ذلك بواسطة إنزيم $\Delta^5-3\beta(\text{OH})$ steroid dehydrogenase (3- β HSD) . ويزداد نشاط هذا الإنزيم فى الغدد الدهنية فى جلد الرأس scalp فى حالة الصلع وربما فى الغدد الدهنية فى الجلد فى حالة حب الشباب.

(ج) القرون Antlers : نموها في بعض أنواع الغزلان يحدث تحت تأثير الأندروجينات.

(د) الغدد اللعابية تحت الفك الأسفل: في الخنزير البري boar تستعمل اللخد اللعابية مركبات إستيرويدية (غير أندروجينية) مصدرها الخصية وتفرزها في اللعاب -- حيث تعمل كمركبات جاذبة للجنس الآخر sex attractants.

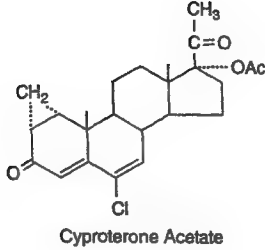
(هـ) رقعة الإحتضان Brood Patches: في بعض الطيور خلال موسم التكاثر يسقط الريش في منطقة البطن ويزداد سمك الجلد ويزداد ورود الدم لها ولذا ترتفع درجة حرارتها -- وزيادة الدماء تساعد على قس البيض. وفي بعض الأنواع التي يتناوب فيها الأنثى والذكر في الرقاد على البيض (مثل السمك quail) يحدث تأثر بين الإستروجينات والبرولاكتين (في الأنثى) وبين الأندروجينات والبرولاكتين (في الذكر) لتكوين رقعة الإحتضان.

آليات عمل الأندروجينات Mechanisms of Action

كما هو الحال في الهرمونات الإستيرويدية الأخرى يرتبط الأندروجين مع مستقبلات في "السينوبلازم والنواة" لتنشيط عمليات النسخ والترجمة المرتبطة بتخليق البروتين. ومن الغريب أن العضلات الهيكلية لا تحتوي على مستقبلات خاصة للأندروجين -- وذلك على الرغم من أن الأندروجينات لها تأثير بنائي في عديد من العضلات الهيكلية. ومن المحتمل أن الآثار البنائية للأندروجينات على العضلات الهيكلية سببها هو قيامها بالمنافسة على مستقبلات الجلوكوكورتيكويدات في السينوبلازم وتمنع تأثيرها الأهمى على العضلات.

مضادات الأندروجينات Antiandrogens

من أكثر مضادات الأندروجين فعالية هي "مشتقات البروجسترون" -- وهذه المشتقات لها نشاط أندروجيني ضعيف لكنها تثبط أثر التستسترون باحتلال مستقبله. ومن أكثر مضادات الأندروجين فعالية هي خلاص السيبروترون cypoterone acetate (شكل ٩-٨):



شكل (٨-٩): التركيب الجزيئي لخلات السيبروتيرون **Cyproterone Acetate** -
أحد مضادات الأندروجين النشطة.

١. عند معاملة الفار الحامل بهذا المركب فإن الأجنة الذكور تصبح مؤنثة المظهر **feminized** - وعند وصول هذه الأجنة إلى سن البلوغ فإنها تتسلك سلوك الأنثى.

٢. معاملة الذكر الناضج بمضادات الأندروجين يسبب ضمور الحويصلات المنوية والبروستاتا وغيرها من الأعضاء الهدف المستجيبة للأندروجين.

٣. عند المعاملة بمضادات الأندروجين 'يزداد إفراز الجوندوتروبيونات' من النخامية كما يحدث عند الخصى- وفي ذكور الإنسان يسبب فقد الرغبة الجنسية **libido**.

واستعملت مضادات الأندروجين بنجاح في علاج زيادة نمو الشعر **hirsutism** وأعراض الذكورة **virilization** في الإناث. كذلك المعاملة بهذه المركبات تثبط تكوين حب الشباب والصلع في الذكور. وقد استعملت هذه المركبات بنجاح جزئى لعلاج البلوغ المبكر - لكنها تثبط الآثار البنائية للأندروجينات وهذا يحول دون استعمالها في علاج البلوغ المبكر.

التحكم فى الخصوبة فى الذكر:

منع الخصوبة فى الذكر بواسطة المعاملة الهرمونية يجب أن ينحصر فى منع تخليق الحيوانات المنوية بدون آثار جانبية غير مرغوبة - لكن لم يتحقق هذا الهدف حتى الآن. فهرمون التستوسترون هو المسئول المباشر عن إستمرار عملية تخليق الحيوانات المنوية لذا فإن معظم الطرق لمنع الخصوبة توجه لتثبيط تخليق التستوسترون أو تثبيط أثره على الخصية - [هذه تتضمن: تثبيط واحد أو أكثر من الإنزيمات المشتركة فى التخليق ؛ إنتاج أجسام مضادة ضد التستوسترون أو الجونادوتروبينات أو GnRH ؛ إنتاج مضادات لمستقبلات الأندروجين أو مستقبلات GnRH]. وهذه الطرق لها مشاكل - فعند إنخفاض مستوى التستوسترون تتوقف كل الآثار الخاصة بالأندروجين فى الجسم مثل فقد الرغبة الجنسية ، هم عضلات الجسم ، فقد نيتروجين الجسم ، حدوث هشاشة العظام osteoporosis .. إلخ.

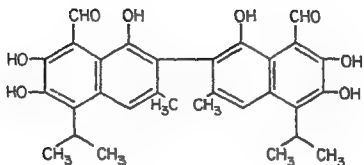
وقد وجد أن مشتقات GnRH زائدة الفاعلية superactive التي طورت أصلا لزيادة الخصوبة تسبب آثارا عكسية (antifertility). ومن أسباب ذلك: أنها تقلل حساسية الخلايا المفرزة للجونادوتروبينات gonadotrophs فى الغنخامية وبالتالي تسبب نقص مستوى الجونادوتروبينات والتستوسترون فى الدم ؛ وتسبب فقد كبير فى مستقبلات LH فى الخصية.

ومن المحتمل أن يصبح الجوسيبول gossypol (شكل ٩-١) من أفضل المركبات إستعمالا فى المستقبل. والجوسيبول مركب فينولى تم عزله من نبات وبذرة القطن. ويعمل هذا المركب على تثبيط نشاط إنزيم لاكتات ديهيدروجيناز lactate dehydrogenase (LDH) فى الحيوان المنوى (هذا الإنزيم لازم لتوفير الطاقة لحركة ونشاط الحيوانات المنوية). ولا يؤثر الجوسيبول على مستوى الهرمونات الجنسية أو الرغبة الجنسية .. كذلك فإن أثره على منع الخصوبة لئز عكسى تماما .

الخلل فى وظائف الخصية

نقص نشاط الغدد الجنسية Hypogonadism:

١. قد ينتج عن فشل فى إفراز الجونادوتروبينات من الغنخامية بسبب: خلل فى الخلايا المفرزة للجونادوتروبينات فى الغدة ؛ أو خلل فى الهيبوثالامس وينتج عنه فشل فى إفراز GnRH.



شكل (٩-١): التركيب الجزيئي للجوسيبول Gossypol - أحد المركبات المحتملة استعمالها لمنع الخصوبة في الذكر.

٢. وقد يحدث بسبب خلقي (عند الولادة) ويؤدي إلى عدم تكوين خلايا ليدج ويؤدي إلى شبه خنثوية في الذكر ؛ وقد يحدث خلل في خلايا ليدج (بعد البلوغ) وقد يؤدي إلى العجز الجنسي .. وقد تحدث نتيجة الإصابة بالتهاب الغدة النكفية mumps.

زيادة نشاط الغدة الجنسية Hypergonadism:

١. أولى - قد ينتج عن أورام تفرز كميات زائدة من الأندروجينات - كذلك قد يوجد في الذكر أورام تفرز إستروجينات (feminizing tumors).

٢. ثانوي - قد ينتج عن أي من العوامل التي تؤدي إلى زيادة إفراز الجونادوتروبينات من النخامية.

وأهم حالات الخلل في وظائف الخصية ما يلي :

١. شبه الخنثوية في الذكر : توجد ثلاثة أسباب رئيسية لحدوثها

- (أ) خلل في تخليق التستوسترون : نقص في خلايا ليدج ؛ فقد في أى من الإنزيمات اللازمة لتخليق التستوسترون (خمس إنزيمات).
- (ب) خلل في عدد أو نشاط "مستقبلات الأندروجين".
- (ج) فقد أو قلة نشاط عامل إضمحلال قنوات ميلر Müllerian regression factor.

٢. تضخم الثدي في الذكر:

- (أ) في الفترة قبل الولادة neonatal - بسبب هرمونات الأم التي تصل إلى الجنين.
- (ب) قبل البلوغ prepubertal - بسبب تحويل الأندروجينات (المنتجة في الخصية والأدرينال) إلى إستروجينات في الأنسجة السطحية.
- (ج) بعد البلوغ adolescence - قد يكون سببها: زيادة نسبة الإسترايديول/التستوسترون التي قد تحدث مع التقدم في العمر بعد ٤٥ عام ؛ أورام مغزلة للبرولاكتين ؛ التعرض لمصادر من الإستيروجنات ؛ تدخين الماريجوانا Marihuana (مخدرات).

٣. ورم حميد في البروستاتا Benign Prostatic Hyperplasia :

تزداد هذه الحالة في الرجال عند التقدم في العمر - وسببها زيادة نسبة الإسترايديول/الأندروجين مع التقدم في العمر. وزيادة الإستروجين يزيد مستقبلات الأندروجين في غدة البروستاتا - ويؤدي ذلك إلى زيادة ارتباط الجواندوتروبينات (الدايبيدروتستسترون) مع خلايا الغدة وبالتالي تضخمها. أي أن زيادة مستقبلات الأندروجين يسمح بتراكم الإستروجين بالغدة بالرغم من نقص مستوى الأندروجين مع التقدم في العمر.

٤. إختفاء الخلايا الجرثومية في المرحلة الجنينية - أي تحتوى القنات المنوية على خلايا سيرتولى فقط .. ويزداد مستوى FSH في الدم لعدم تكوين هرمون الإبهين .

٥. وجود ورم خبيث في الأدرينال منتج للإستروجين - وهذا يثبط إفراز الجواندوتروبينات من الغنخامية عن طريق مورد رجعي سالب ويؤدي إلى ضمور الخصية.

تأثير المخدرات: cannabinoids مواد توجد في الماريوانا Marihuana وتنبط نشاط الخصية في كل القريات التي درست حيث تنقص تخليق التستوسترون (T) في الخصية - ويصاحب ذلك نقص الهرمون في الدم وضمور البروستاتا والحوصلات المنوية والبريخ. وتعاطيها لفترة طويلة ينقص تخليق الحيوانات المنوية وتركيزها في السائل المنوي (الأثر عكسي reversible). وفي الفئران تخفض الخصوبة وتزيد نسبة الشذوذ الكروموزومي chromosomal abnormalities في الفئران المعاملة وفي نسلها من الذكور. أي أنها تسبب طفرات وراثية تنتقل إلى النسل.

إسمان الكحوليات Alcoholism : قد يؤدي إلى إختلال في القند الجنسية ربما عن طريق إحداث نقص في عدد مستقبلات الجوندوتروبيونات في خلايا ليدج.



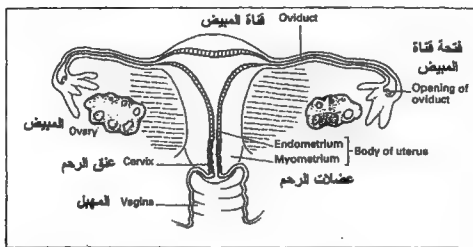
هرمونات الجنس الأنثوية Female Sex Hormones

التناسل في الإناث ينقسم إلى مرحلتين رئيسيتين: الأولى إعداد جسم الأنثى للإخصاب والحمل والثانية فترة الحمل نفسها. والتنظيم الهرموني للتناسل في الأنثى يعتمد على ثلاثة مجاميع من الهرمونات وهي: هرمونات الهيبوثالامس المحررة للجوندوتروبيونات GnRH؛ جوندوتروبيونات الغدة النخامية وتشمل FSH و LH وتفرز إستجابة لـ GnRH؛ هرمونات المبيض وهي الإستروجين والبروجسترون وتفرز إستجابة للجوندوتروبيونات. وهذه الهرمونات المختلفة لا تفرز بصورة مستمرة ثابتة خلال الحياة التناسلية للأنثى - لكن تفرز بصورة دورية cyclic خلال مراحل معينة من العمر.

تركيب الجهاز التناسلي الأنثوي (شكل ٩-١٠)

يتكون من زوج من المبايض ovaries التي تؤدي وظائف هرمونية ووظائف تكوين الأمشاج gametogenesis. وعند التبويض ovulation تتحرر البويضات ova من المبيض إلى التجويف البطني حيث تجد طريقها إلى قنوات المبيض oviducts (أو أنابيب فالوب Fallopian tubes) القريبة. ولإخصاب البويضات fertilization يحدث أثناء انتقالها في قنوات المبيض وذلك بواسطة الحيوانات

المنوية التي سبق وضعها في المهبل vagina أثناء التزاوج. وإذا حدث إخصاب تتغرس البويضة المخصبة (الزيجوت zygote) داخل البطانة الداخلية للرحم uterus حيث تتطور إلى جنين fetus.



شكل (٩-١٠): الأعضاء التناسلية في أنثى الإنسان.

١. **المبيض Ovary** : عبارة عن زوج من الغدد بيضية الشكل وزن الواحد منها نحو ٨-١٢ جم في المرأة ، ١١-١٨ جم في البقرة ، ٢-٣ جم في النعجة ، ٧٠-٩٠ جم في الفرس ، ٤-١٢ جم في الكلبة . وتتألف كفاءة المبيض في تكوين البويضات في أنثى الإنسان في مرحلة جنينية مبكرة - لكن الدور الهرموني للمبيض لا يحدث إلا عند البلوغ الجنسي . ويحتوى المبيض عند الولادة على حوالى ١ مليون خلية بيضية / oocyte / مبيض - وعند البلوغ على حوالى ٢٥٠,٠٠٠ خلية بيضية غير ناضجة / مبيض . نسبة قليلة جدا من هذه الخلايا البيضية الغير ناضجة هي التي ستتحول إلى "بويضات ناضجة mature egg cells". وعادة يحدث تبويض بويضة واحدة ovum في كل دورة تناسلية - أى أنه خلال سنوات نشاط المبيض (من البلوغ

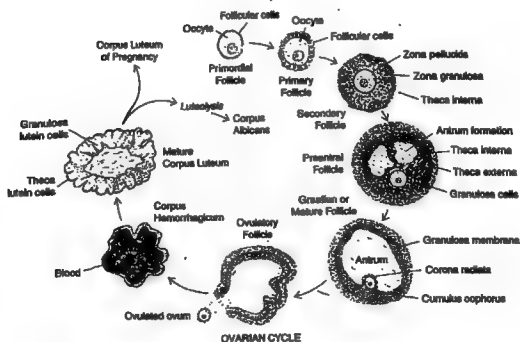
حتى توقف الطمث (menopause) يفرز المبيض حوالي ٤٠٠ - ٥٠٠ بويضة، والباقي (٩٩,٩%) يحدث لها رتق أو إندساد (إضمحلال) atresia وبالتالي عدم تحرر البويضات من الحويصلات.

ويتكون المبيض من جزئين: طلاقي epithelial وهو يرتبط بتكوين الخلايا الجرثومية في المبيض وكذلك بتوفير بيئة مغذية للخلايا البيضية .. وأيضا مصدر هام للعهرمونات في مراحل معينة من الدورة التناسلية في الأنثى ؛ ونسيج أوسط يتشكل إلى النسيج البيني interstitial tissue وهو المصدر الرئيسى لإنتاج الإستروجينات في المبيض.

وعند الولادة توجد كل خلية بيضية محاطة بطبقة واحدة من خلايا مفلطحة مشتقة من الخلايا الطلائية وهي الخلايا الحبيبية granulosa cells - والخلية البيضية والطبقة المحيطة بها تسمى الحويصلة الأولية primordial follicle (شكل ٩-١١). وتقع هذه الحويصلات بالقرب من السطح الخارجى للمبيض (القشرة) لكن تنفصل عن بعضها بواسطة أنسجة ضامة وبينية. ثم تتحول الخلايا الطلائية الحويصلية المحيطة بالخلية البيضية من خلايا مفلطحة إلى خلايا مكعبة وتتحول من حويصلات أولية إلى حويصلات ابتدائية primary follicles تبقى معظمها مثبطة على هذه الحالة حتى البلوغ أو حتى توقف الطمث إذا لم يحدث لها تشكل أو تطور آخر. وبعد البلوغ الجنسي ونتيجة لتنشيط الهرموني مرة خلال كل دورة مبيضية تتطور ٦-١٢ حويصلة ابتدائية إلى حويصلات ثقوية secondary follicles - وهذه تتضمن زيادة في حجم الخلايا البيضية وفي عدد طبقات الخلايا الحبيبية المحيطة بها. وخلال تطور هذه الحويصلات الثانوية تبرز الخلايا الحبيبية مادة مخاطية تكون المنطقة الشفافة zona pellucida حول الخلية البيضية - وتكون الخلايا الحبيبية زوائد بروتوبلازمية تخترق المنطقة الشفافة وتتصل مع الغشاء البلازمى للخلية البيضية.

وفي الحويصلات المقدر لها مزيد من النضج تستمر الخلايا الحبيبية في الزيادة في العدد. وفي نفس الوقت فإن النسيج البيني المجاور للحويصلة يرتب بطريقة متحدة المركز حول الحويصلة لتكون الغمد الحويصلى theca folliculi. والخلايا الغمدية المجاورة للحويصلات تسمى الغمد الدخلى theca interna - وهذا يبقى منفصلا عن الخلايا الحبيبية بواسطة طبقة قاعدية basement lamella. ويحاط الغمد

الداخلية بطبقة خارجية إضافية من الخلايا البينية تسمى الغمد الخارجي *theca externa* والتي تتحد تدريجياً مع نسيج المبيض. استمرار تكاثر الخلايا الحبيبية وإندماج الخلايا البينية المحيطة مع الغمد الحويصلي يصاحبه تراكم السوائل في فراغات داخل الخلايا الحبيبية. ومع تضخم الحويصلة يتكون تجويف *antrum* واحد كبير. الخلايا الحبيبية الملاصقة للبويضة تشكل الخلايا الحبيبية للتاجية - أما الخلايا الحبيبية التي تتصل بالغمدة المحيطة فتكون الغشاء المحبب *granulosa membrana*. ويقوم جسر من الخلايا الحبيبية بوصل الخلايا الملاصقة للبويضة مع الغشاء المحبب مكوناً الركام البيضي *cumulus oophorus* - ويفصل هذا الاتصال عند التبويض وتطرد البويضة مع الطبقة المحيطة من الخلايا الحبيبية (والتي تسمى التاج المشع *corona radiata*). والحويصلة المكتملة النضج تسمى حويصلة جراف *Graafian follicle*.



شكل (٩-١١) : دورة حويصلات المبيض في الثدييات العليا.

أثناء كل دورة مبيضية تكمل خلايا بيضية مختارة الإنقسام الإختزالي *meiosis* الأول مما يسبب طرد الجسم القطبي (*polar body*) الأول وتكوين خلية بيضية ثانوية *secondary oocyte* تحتوى على معظم الميتوبلازم - وهذا الإنقسام يتم إكماله قبل التوبيض بفترة قصيرة. الخلية البيضية الثانوية تدخل فى الحال الإنقسام الإختزالي الثانى. وهذه العملية تتوقف فى الطور المتوسط (*metaphase*) إلا إذا حدث إخصاب بعد التوبيض - ويطرد الجسم القطبي الثانى إذا تم إختراق الخلية البيضية بواسطة حيوان منوى. واندماج الخلية البيضية أحادية الكروموزومات *haploid* مع الحيوانات المنوية أحادية الكروموزومات لتكوين الزيجوت يعيد مرحلة ثنائية الكروموزومات *diploid state*.

وبالرغم من أن العديد من الحويصلات تبدأ فى النضج أثناء كل دورة شهرية (أو مبيضية) فإن "حويصلة واحدة هى التى تسود" عادة وتستمر فى النمو لتكوين البويضة - فى حين تصبح الحويصلات الأخرى *atretic* غير قابلة للإنفجار وتضمحل وتخفى مع الوقت. أى أن الحويصلة المبيضية المختارة للتوبيض نشأت من مجموعة من الحويصلات النامية والتي تختار بالتالى من مجموعة من حويصلات أولية غير نامية تكونت خلال التطور الجنينى.

وبعد انفجار الحويصلة الناضجة وتحرر البويضة أثناء التوبيض تملئ الحويصلة فوراً بالدم مكونة ما يسمى بالجسم المنزلى *corpus hemorrhagicum*. ويزداد عدد الخلايا المحيية والخلايا الغمدية بسرعة ويمتص الدم المتجلط. ثم تبدأ الأوعية الدموية من الغمد فى إختراق الخلايا المحيية والتي تبدأ فى تجميع (تراكم) كميات كبيرة من الكولسترول والتي تؤدى إلى تكوين الجسم الأصفر *corpus luteum*.

٢. قنوات المبيض *Oviducts* (قنوات فالوب) (شكل ٩-١٠): فى أنثى الإنسان يوجد زوج من قنوات المبيض طول كل منها حوالى ١٠ سم وملصقة للجزء العلوى الجانبى للرحم. طرف قناة المبيض المهدب *fimbriated* المتجه ناحية المبيض (أى فتحة قناة المبيض) ينتشر فوق معظم المسطح الأوسط للمبيض - وحركات الأهداب الموجية تساعد على نقل البويضات إلى تجاويف قنوات المبيض. وتتكون قنوات المبيض من طبقات عضلية طويلة ودائرية ومغطاة بغشاء طلائى عمادى بسيط مكونا طبقة الغشاء المخاطى *mucosa*. وتتحرك خلايا الغشاء المخاطى المهدبة " فى

إتجاه الرحم" ولذا تنتقل البويضات بسرعة ناحية الرحم. ويحدث الإخصاب في قنوات المبيض.

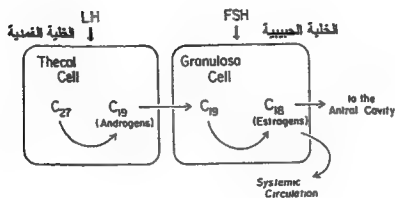
٣. الرحم Uterus: الرحم المتصل مع قنوات المبيض هو عضو عضلى سميك الجدار ويعمل كمكان لتطور الجنين وكعضو مفرز للهرمونات خلال فترة الحمل. معظم الرحم يتكون من عضلات ملساء هي عضلات الرحم myometrium. وتغطي عضلات الرحم من ناحية للطبقة المخاطية بواسطة طبقة الرحم endometrium التى تتكون من نسيج ضام وشبكة كثيفة من الأوعية الدموية - وتغطي بطانة الرحم بالتالى بطبقة طلائية بسيطة. ويختلف سمك طبقة الرحم بدرجة هائلة خلال الدورة الشهرية استجابة لهرمونات المبيض. كذلك يختلف سمك عضلات الرحم بدرجة كبيرة أثناء الحمل .

هرمونات المبيض الإستيررويدية

حوصلة المبيض مصدر لثلاثة أنواع من الهرمونات الإستيررويدية وهى: "الإستروجينات ، البروجسترون ، والأندروجينات" . الكميات النسبية من كل مجموعة تختلف خلال الدورة الشهرية وتختلف بدرجة كبيرة خلال الحمل. ففى الفترة الحويصلية follicular phase يكون الإستراديول (E_2) هو الهرمون الرئيسى المفرز من المبيض. أما فى فترة الجسم الأصفر luteal phase وفى فترة الحمل pregnancy يصبح البروجسترون (P) هو الهرمون الإستيرويدي الرئيسى المفرز .

١. تخليق الإستروجين (شكل ٩-١٢ ، ٩-١٣): توجد نظرية إنتاج الإستروجينات من نوعين من الخلايا (2-cell theory) كالتالى: الخلايا القلبية thecal cells تنتج الإندروجينات (C-19) .. التى تنتقل إلى الخلايا الحبيبية granulosa cells حيث تتحول إلى إستراديول (C-18) . وتحتوى الخلايا الحبيبية على "aromatase system" نشط لتحويل الأندروجينات إلى إستراديول E_2 - ويزداد هذا النشاط فى الخلايا الحبيبية مع التقدم فى نضج الحويصلات . ويزداد إنتاج الإستراديول بواسطة الحويصلة فى "مرحلة ما قبل للتبويض preovulatory phase" ويصل لقصاه وقت التفلق الفجائى لهرموني LH/FSH (LH/FSH surge) . ويسود مستوى الأندروجين والإستروجين قبل التعرض لمستويات عالية من LH -

قشرة الأدرينال) فإن بعض الأنسجة السطحية مثل النسيج الدهنى قد تنتج كميات كبيرة من الإستروجينات. فتحويل androstenedione ولتسترون عن طريق aromatization فى الأنسجة هو المصدر الرئيسى للإستروجينات فى الذكر .. وفى الإناث بعد توقف الطمث menopause . ومن المدهش أن الحصان stallion ينتج أكبر كمية من الإستروجينات عن ذكر أى حيوان آخر.



شكل (٩-١٣) : نظرية تنشيط تخليق الإستروجين بواسطة هرمونى LH و FSH.

الإستراديول (E_2) تتأكسد بسهولة إلى إسترون (E_1) estrone فى الكبد (شكل ٩-١٢). الإسترون (E_1) قد يحدث لها اختزال عند C-17 وإضافة مجموعة (OH) عند C-16 وتتحول إلى الإستريول (E_3) - estriol - وتخرج هذه المركبات الثلاثة فى البول فى صورة كبريتات وجلوكيرونيدات . للنشاط الإستروجينى للإستراديول (E_2) يماوى حوالى ١٢ ضعف نشاط E_1 وحوالى ٨٠ ضعف نشاط E_3 .

٢. تخليق البروجسترون (P): تخليق البروجسترون يحدث فى خطوة مبكرة من خطوات تخليق الأندروجينات والإستروجينات داخل الخلايا الغدية. لكن إنتاج البروجسترون من هذه الخلايا الغدية ليس مصدرا هاما للبروجسترون فى الدم -

حيث أن الجسم الأصفر هو المصدر الرئيسي لبروجسترون الدم .. وتحتوى خلاياه على كميات كبيرة من الكولسترول. وعقب إفراز البروجسترون في الدم بعدة دقائق يتحول معظمه في الكبد إلى إستيرويد آخر عديم للنشاط البيولوجى هو البرجنانديول pregnanediol - وهذا يرتبط مع الجلوكيوريدينات ويخرج في البول.

٣. الأندروجينات Androgens: عند البلوغ وبدء نشاط المبيض فى تخليق وإفراز الإستراديول فإن بانثات تخليق الإستروجين (وهى التستسترون والأندوستينيون) تتكون كذلك وتفرز من المبيض. وتطور الصفات الجنسية الثانوية أثناء البلوغ الجنسى تعتمد كلية (تقريبا) على أثر الإستروجينات - لكن من المحتمل أن:

- (أ) الزيادة السريعة فى الطول growth spurt التى تحدث عند البلوغ قد تتسائر جزئيا بالأندروجينات الناتجة من المبيض.
- (ب) حب الشباب acne الذى يظهر فى كثير من الإناث فى مرحلة البلوغ مسببه تنشيط الغدد الدهنية بواسطة أندروجينات المبيض.
- (ج) نمو شعر العانة pubic hair والشعر تحت الإبط axillary hair نغزى إلى الأندروجينات من المبيض والأدرينال.

الوظائف البيولوجية للإستروجينات والبروجسترون

المبيض فى الجنين أو قبل البلوغ فى الإنسان لا ينتج كميات تذكر من الإستيرويدات - لكن ينشط تخليق إستيرويدات المبيض عند البلوغ الجنسى بواسطة الجونادوتروبينات المفرزة من النخامية. وفى المرحلة الحويصلية من الدورة التناسلية فإن هرمون الإستروجين هو الرئيسى - وفى مرحلة الجسم الأصفر من كل دورة فإن هرمون البروجسترون هو الغالب.

١. الإستروجينات Estrogens: الإستروجينات الناتجة أثناء البلوغ الجنسى فى أنثى الإنسان مسئولة عن نمو وتطور المهبل والرحم وقنائة المبيض - وهى أعضاء لازمة لإنقال البويضات ونضج للزيجوت وإغراس الجنين. كذلك تؤثر على توزيع ترسيب الدهون فى الجسم وهذه تحدث فى الأنثى بعد البلوغ. كذلك يبدأ نمو وتطور الغدة الثديية تحت تأثير الإستراديول بالتنسيق مع هرمونات أخرى.

كذلك فإن الإستروجين يشجع النشاط البنائي في العظام لذا يزيد نمو الهيكل العظمي في الأنثى لعدة سنوات بعد البلوغ الجنسي. لكن الإستروجين يساعد على قتل الغضروف في العظام الطويلة - وهذا أقوى في الإناث عن أنثى التتمسترون في الذكور لذا يتوقف نمو الإناث مبكرا عدة سنوات عن الذكور. وعند توقف الدورة الشهرية في الإناث يتوقف إفراز الإستروجين من المبيض - وينتج عن ذلك نقص ترسيب الكالسيوم والفوسفات بالعظام وقد يؤدي إلى ما يسمى بهشاشة العظام وفي هذه الحالة قد يفيد العلاج بالإستروجين.

٢. البروجسترون Progesterone: هرمون البروجسترون هو الهرمون الخاص بالحمل وهو المسئول عن تجهيز الجهاز التناسلي للأنثى لإتفرس لزيجوت implantation واستمرار الحمل. وينشط الهرمون الغدة المفرزة في بطانة الرحم ويقلل تكرار الإنقباضات الرحمية مما يساعد على تثبيت الجنين ويقلله في الرحم. كذلك يشجع البروجسترون نمو وتطور فصيصات وحويصلات الغدة التنبؤية ويحولها إلى صورة قابلة للإفراز (إفراز اللبن ينشط بعد ذلك تحت تأثير هرمون البرولاكتين). وعادة يستخدم تركيز البروجسترون في الدم أو اللين أو اللعاب لتشخيص الحمل ومعرفة عدد الأجنة في البطن الولدة. فمثلا تركيز البروجسترون في دم النعاج للحامل والخير حامل في اليوم الثامن من دورة الشجاء يبلغ نحو ٢,٧٥ و ٢,٥٧ نانوجرام/مل .. وفي اليوم ١٦ يبلغ ٣,٦٠ و ٠,٤٥ نانوجرام/مل على التوالي. واستخدام مستوى البروجسترون في اللين لتشخيص الحمل في الماشية حيث لوحظ أن المستوى الذي يزيد عن ٨-١٠ نانوجرام/مل عند ٢١-٢٤ يوم بعد التلقيح يدل على حدوث الحمل .

كذلك فإن البروجسترون بكميات كبيرة (كما في حالة الإستروجين وللتستسترون وهرمونات قشرة الأدرينال) يشجع إعادة إمتصاص الصوديوم والكلوريد والماء من الأنابيب الكلوية البعيدة. لكن البروجسترون في بعض الأحيان قد يسبب زيادة إفراز الصوديوم والماء وذلك بسبب للتنافس بين البروجسترون والأندوستيرون على مستقبل الأندوستيرون - لذا فإنه يعارض لحد كبير أثر الأندوستيرون الأنشطة مئات المرات عن البروجسترون على إبقاء الصوديوم والماء.

وجود البروجسترون في البلازما في الفترة ما قبل التبويض يظهر السلوك الجنسي في بعض الأنواع - ففي بعض القوارض فإن البروجسترون لازم لبدء التكاثر

الجنسى sexual receptivity. كذلك يلعب البروجسترون دورا فى بدء نشاط بناء العش وسلوك الرقاد على البيض brooding behavior فى بعض أنواع الطيور. ومعظم آثار البروجسترون تحدث على الأنسجة التى سبق معاملتها بالإستروجين (E-primed).

المركبات الإستروجينية الغير إسترويدية ومضادات الإستروجينات Antiestrogens (شكل ٩-١٤):

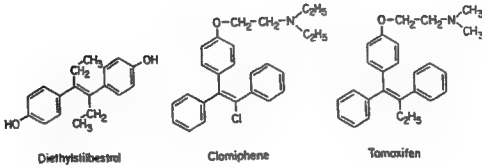
توجد عدد من المركبات الغير إسترويدية والتى تحتوى على نشاط إستروجينى. بعض هذه المركبات محضر صناعيا وأكثرها فاعلية هو الداي إيثيول إستيلسترون diethylstilbestrol (DES). ويوجد تماثل فى التركيب بين الداي إيثيل إستيلسترون والهرمونات الإستروجينية الطبيعية - وهو نشط بدرجة كبيرة عند إعطائه عن طريق الفم لأنه يهدم ببطء فى القناة الهضمية . كما تحتوى بعض النباتات الخضراء البقولية على تركيزات محسوسة من مركبات ذات نشاط إستروجينى (مثل الأيزوفلافون isoflavone والجنستين genistein) وغالبية هذه المركبات غير إسترويدية . ورغم وجودها فى النباتات بتركيزات منخفضة فإنها قد تسبب مشاكل فى خصوبة الحيوانات التى تتغذى على هذه النباتات .

لما مضادات الإستروجين مثل الكلومفين clomiphene والناموكسفين tamoxifen فهى مركبات غير إسترويدية تتنافس الإستروجين على مستقبلاته - وتمنع أثر الإستروجين الموجود فى الجسم من إظهار أثره على الأنسجة الهدف، ولذا فإن هذه المركبات تعارض كثيرا من العمليات فى الجسم التى تعتمد على الإستروجين مثل نمو الرحم والتنظيم الرجعى السالب للإستروجين على الهيپوثالامس. وقد تفيد هذه المركبات فى المستقبل فى منع نمو أورام الثدي المعتمدة على الإستروجين.

التنظيم العصبى الهرمونى لنشاط المبيض:

الجونداتروبينات المفردة من النخامية لازمة لتنشيط والحفاظ على الوظيفة الطبيعية لحويصلة المبيض - ويلزم وجود كل من LH و FSH لتنشيط التفرجات فى المبيض التى تؤدى إلى التبويض. ويبدأ إفراز الجونداتروبينات من النخامية أثناء البلوغ وهذا الإفراز هو المسئول عن تطور الصفات الجنسية الثانوية التى تميز الأنثى

البالغة . وتنظيم الجهاز العصبي المركزي في الأنثى البالغة بإفراز الجوندوتروبيانات من النخامية بصورة دورية cyclic يتأمن مبكرا أثناء التطور الجنيني . وقد أجريت دراسات على القرد وبينت دور المخ والنخامية في تنظيم وظائف المبيض :



شكل (٩-١٤) :الداي إيثيل إستيلبسترول (DES) مركب مخلق غير إستيرويدي له نشاط إستروجيني .. ويتشابه جزئيا في التركيب مع مركبين مضادين للإستروجين هما الكلوميفين Clomiphene والتاموكسيفين Tamoxifen.

١. إفراز الجوندوتروبيانات GTH من النخامية يعتمد بدرجة كبيرة على إفراز GnRH من الهيبوثالامس. فحقن أجسام مضادة لـ GnRH يسبب نقص فجائي في تركيز الجوندوتروبيانات في البلازما. كذلك عمل إتلاف lesion في الجزء الوسطى القاعدي medial basal من الهيبوثالامس في أنثى القرد ينتج عنه نقص مفاجئ في مستويات الجوندوتروبيانات في الدم.

٢. إفراز الجوندوتروبيانات (GTH) يحدث بطريقة نبضية pulsatile تتكرر مرة كل ساعة تقريبا (circhoral). تركيز GnRH في دم عنق النخامية في القرد المزال منها المبيضان يتغير بنفس تكرار التغير في إفراز الجوندوتروبيانات من

للنخامية. وقد أثبتت البحوث الطبية أن حقن GnRH بطريقة نبضية هو العلاج المناسب لإحداث التبويض عند نقص نشاط النخامية والذي يؤدي بالتالى إلى نقص نشاط المبيض.

وتوجد أدلة قوية على أن إفراز الجونادوتروبينات من النخامية (وبالتالى تنظيم الدورة التناسلية) لا يتأثر فقط بواسطة GnRH من الهيبوثالامس - بل يعتمد كذلك على الأثر المميز **permissive action** لهرمون الإسترايول من المبيض . فالإفراز المفاجئ للجونادوتروبينات GTH (GTH surge) قبل التبويض لا يحتاج إلى زيادة إفراز GnRH من الهيبوثالامس:

١. المستويات المبدئية من الإستروجينات أثناء المرحلة الحويصلية المبكرة فى الدورة الشهرية تثبط إفراز الجونادوتروبينات عن طريق تغذية رجعية سلبية مباشرة على النخامية.

٢. وبعد زيادة مستويات الإستروجين "ويقائها على المستوى المرتفع لمدة ٣٦ ساعة على الأقل" تعكس التغذية الرجعية السلبية ويبدأ ظهور تغذية رجعية موجبة **positive feedback** والتي تؤدي إلى الإفراز الفجائى المتدفق للجونادوتروبينات (GTH surge) الذى يحدث قبل التبويض. والأثر الموجب للإستروجينات على إفراز LH , FSH سببه زيادة مستقبلات GnRH فى النخامية.

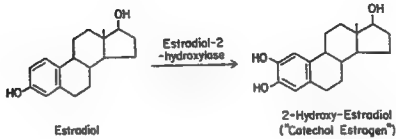
وتحدد مدة الدورة المبيضية **ovarian cycle** فى القرد بمدة التطور الحويصلى الخاصة (المبرمجة وراثيا) بالإضافة إلى العمر الوظيفى للجسم الأصفر - ومجموع المرحلتين ٢٨ يوما فى أنثى الإنسان والقرد. وخلال مرحلة الجسم الأصفر من الدورة يؤثر البروجسترون من المبيض على الجهاز العصبى المركزى ويثبط أثر الإستروجين على تنفق الجونادوتروبينات من النخامية. ويثبط إفراز الجونادوتروبينات مرة أخرى أثناء الحمل - وكذلك أثناء الرضاعة كنتيجة لأثر الرضاعة على إفراز هرمون البرولاكتين.

وتشمل هذه العوامل المنظمة ما يلى :

(أ) كاتيكولات الإستروجين **Catecholestrogens** (شكل ٩-١٥):

أول خطوة فى تمثيل الإسترايول (E_2) هى أكسدته إلى الإسترون (E_1) estrone والذى بالتالى قد يمثل عن طريق إضافة مجموعتى (OH) للحلقتين D , A

- والناتج الرئيسى عند إضافة مجموعة (OH) للحلقة A هو 2-hydroxyestrone والذي يعرف بـ catecholestrogen بسبب تشابهها فى تركيب الحلقة A مع catecholamines .



شكل (٩-١٥) : التخليق الحيوى لكاتيكولات الإستروجين .

١. توجد أدلة عديدة على أن 2-hydroxyestrone ينظم إفراز الجونادوتروبينات من النخامية حيث يؤثر على إفراز كل من LH والبرولاكتين فى الإنسان - وذلك بالعمل كمنافس للإستراديول (E_2) على مستقبلات الإستروجين فى الهيبوثالامس والنخامية.

٢. كاتيكولات الإستروجين كذلك تثبط (عن طريق التنافس) إنزيم catechol - O - methyltransferase (OMT) لذا فإنها تثبط هدم الناقلات العصبية (الإبنفرين والنورإبنفرين) فى الجهاز العصبى المركزى.

٣. كذلك تثبط إنزيم tyrosine hydroxylase وهو إنزيم هام فى تخليق كاتيكولات الأمين - لذا تنقص مستوى الجهاز العصبى للمركزى من كاتيكولات الأمين .

وتوجد أدلة تشير إلى أن تمثيل الإسترويديول في مخ الفأر تتغير خلال دورة الشبق estrous cycle - وهذه الأدلة تشير إلى أن تكوين catecholestrogens في المخ تشترك في التغذية الرجعية للسالبة (NFB) للإستروجينات لتنظيم إفراز الجونادوتروبينات من النخامية.

(ب) العوامل المنظمة البيثيدية داخل الحويصلات:

تم عزل ببتيديات عديدة من حويصلات المبيض - ويعتقد أنها تقوم بوظائف هرمونية في تنظيم نضج الخلايا البيضية oocytes.

١. عامل نضج الخلية البيضية Oocyte Maturation Factor:

الخلايا البيضية التي يتم الحصول عليها من حويصلات الفئران المحتوية على تجويف (الناضجة) تستأنف عملية الانقسام الإختزالي عند إزالتها من الحويصلات وتحضنها معمليا - لكن عند تحضين هذه الخلايا البيضية مع السائل الحويصلي فإنها لا تستكمل نضجها. العامل المنبض لنضج الخلية البيضية oocyte maturation inhibitor (OMI) يحتمل أن يكون ببتيدي وزنه الجزيئي صغير - ويقل تركيزه في السائل الحويصلي مع استمرار نضج الحويصلة.

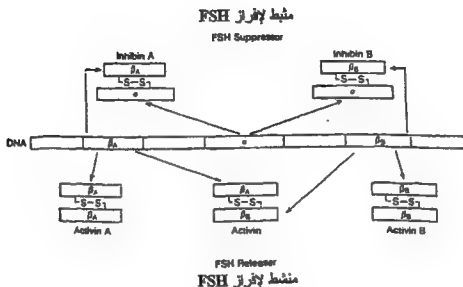
٢. عوامل النمو المبيضية Ovarian Growth Factors: تكوين

مستقبلات LH هام جدا في تشكل الخلايا الحبيبية وتطور حويصلات المبيض - فبهذه العملية تكتمب الحويصلة الإستجابية لهرمون LH وبالتالي المقدرة على التبويض وتكوين الجسم الأصفر. وينشط هرمون FSH تكوين مستقبلات LH في الخلايا الحبيبية - ويمنع هذا الأثر لـ FSH بواسطة عامل نمو خلايا البشرة epidermal growth factor وعامل نمو الخلايا الليفية fibroblast growth factor .. وهذه العوامل وعوامل أخرى تنظم تطور الحويصلات.

٣. الإنهيبين Inhibin (شكل ٩-٣): تفرز الغدد الجنسية في الإناث

(والذكور) ببتيدي مانع لإفراز FSH من النخامية - أي توجد تغذية رجعية للإنهيبين على إفراز FSH من النخامية. ومصدر هذا الببتيدي في المبيض هي الخلايا الحبيبية granulosa cells. وقد تم عزل الإنهيبين من السائل الحويصلي follicular fluid في عدة أنواع من الحيوانات - ويتكون هذا الببتيدي من وحدتين (α - β -subunits) متصلان ببعضهما عن طريق روابط ثنائية الكبريت (شكل ٩-١٦). ومستويات

الإنبهين فى الدم تتأثر بمستويات FSH حيث يزداد تركيز الإنبهين عند حقن FSH فى الإناث أو الذكور.



شكل (٩-١٦) : العلاقة التركيبية بين الإنبهين والأكتيفين .

٤. **Activins** (شكل ٩-١٦) : أثناء الخطوات الأولى لتنقية الإنبهين فإن الأجزاء المنقاة من المسائل الحويصلية أظهرت آثاراً منشطة (بدلاً من مثبطة) على إفراز FSH من خلايا النخامية معملية . وقد وجد بعد ذلك أن الأثر المنشط هو نتيجة وجود أنواع dimers من وحدات β فى الإنبهين وهى $[\beta_A \beta_B, \beta_A \beta_A, \beta_B \beta_B]$ وهذه الببتيدات تسمى [activin, activin A, activin B] على التوالى. وهذه الببتيدات تنشط إفراز FSH (in vitro) فى الحالات العادية بطريقة تعتمد على الجرعة - بدون أن تؤثر على إفراز LH.

٥. الفوليستاتين Follistatin : عبارة عن سلسلة ببتيدية مفردة وزنها الجزيئى من ٣٢,٠٠٠ إلى ٣٥,٠٠٠ وتم عزلها من المسائل الحويصلية فى الخنزير. وتستطيع تثبيط إفراز FSH (وليس LH) من خلايا النخامية معليا - لكن أثرها أقل من الإنهيين . وقد تم عزل صورتين من الفوليستاتين وهى تحتوى على كربوهيدرات.

الدورات التناسلية فى الثدييات

Mammalian Reproductive Cycles

الإثاث فى معظم أنواع الفقاريات تظهر تغيرات دورية فى النشاط التناسلى. وترتبط هذه التغيرات مع التغيرات الموسمية حتى يولد للناتج تحت ظروف ملائمة بالنسبة للمناخ والغذاء الوفير. وفى معظم الثدييات فيما عدا الثدييات العليا (الرئيسيات) primates تظهر فى الإثاث فترات متكررة من الإثارة الجنسية تسمى estrus (heat أو mad-desire) حيث تكون الأنثى مستعدة نفسيا وفسولوجيا لتقبل الذكر.

ولا تحدث الدورة الشبقية estrous cycle فى أنثى الثدييات العليا - لكن يتم نضج للبيضات داخل المبيض خلال المرحلة الحويصلية وتكون القناة التناسلية مهيأة لمرور وإنغراس الأيجوت. والدورة الشهرية لنمو الرحم "وإنسلاخ sloughing بطانة الرحم" تعتبر من صفات الدورة الحيضية menstrual cycle فى الثدييات العليا.

١. دورة الشبق (الشباع) Estrous Cycle:

تفرز الهيبوثالامس الهرمون المحرر للجوناڊوتروبينات (GnRH) الذى ينبه النخامية لإفراز هرمونى LH , FSH - وبالتالى نمو حويصلات المبيض. المستويات المبدئية من الإستروجينات أثناء المرحلة الحويصلية المبكرة من دورة الشبق تثبط إفراز الجوناڊوتروبينات (LH , FSH) عن طريق تغذية رجعية سالبة (NFB) على النخامية والهيبوثالامس. وبعد زيادة مستويات الإستروجين ويقاها على المستوى المرتفع لمدة طويلة نسبيا (تختلف حسب نوع الحيوان) تنعكس NFB ويبدأ ظهور تغذية رجعية موجبة والتى تؤدى إلى الإفراز الفجائى المتدفق للجوناڊوتروبينات

(GTH surge) الذى يحدث قبل التبويض . وعقب التبويض ovulation تتحول خلايا حويصلة جراب المنفجرة إلى خلايا صفراء مكونة الجسم الأصفر - ويقوم هرمون LH (أو هرمون البرولاكتين فى بعض الأنواع مثل القوارض) بتثبيط إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر والذي يعمل على تثبيط إفراز هرمون LH و FSH من للنخامية.

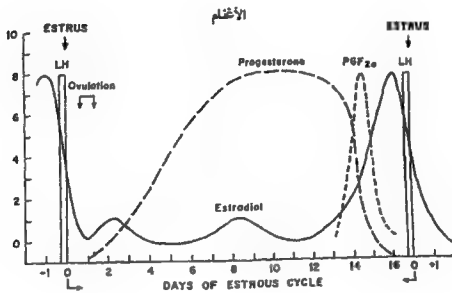
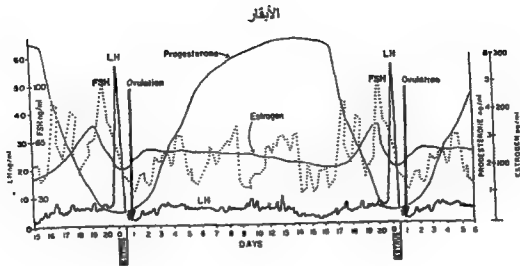
إذا حدث حمل وتحت تأثير هرمونات من المشيمة يستمر بقاء الجسم الأصفر حتى الولادة . لكن إذا لم يحدث حمل تفرز خلايا الرحم البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) الذى يسبب تحلل الجسم الأصفر ونقص البروجسترون - ونتيجة لذلك تنشط للنخامية الأمامية لإفراز هرمون LH و FSH وتبدأ دورة شياح جديدة (شكل ٩-١٧). وتختلف طول دورة الشياح فى الحيوانات المختلفة فهى ٢١ يوما فى الأبقار والجاموس والأفراس، ١٦-١٧ يوما فى الأغنام والماعز. وتنقسم دورة الشياح (الشبق) فى الحيوانات المستأنسة إلى أربعة مراحل هى:

(أ) قبل الشياح Proestrus - وهى أول مراحل دورة الشياح وتبدأ مع إضمحلال الجسم الأصفر وتستغرق فى الأبقار نحو يومين وتنتهى بالشياح. وهى فترة التطور السريع للتبويضات تحت تأثير الجونادوتروبينات،

(ب) الشياح Estrus - وتسمى أحيانا الشبق heat وهى فترة لمرغبة الجنسية وقبول الذكر ويصل النشاط الجنسى إلى أقصاه. طول هذه الفترة ٢٤ ساعة فى الأبقار، ٣٦ ساعة فى الأغنام، ٩٦ - ١٢٠ ساعة فى الأفراس. وقد يحدث التبويض أثناء هذه الفترة كما فى الأفراس أو قرب نهايتها كما فى الأغنام أو بعد نهايتها كما فى الأبقار.

(ج) بعد الشياح Metestrus - وهى فترة تكوين الجسم الأصفر وبالتالى يرتفع تركيز البروجسترون ويقل تركيز الإستروجين، وتستغرق فترة حوالى ٣ أيام.

(د) السكون الجنسى Diestrus - وهى فترة نضج الجسم الأصفر ولطول مراحل الدورة (١٥ يوما فى الأبقار). وإذا حدث حمل تستمر هذه المرحلة ويظل الجسم الأصفر نشطا - أما إذا لم يحدث إخصاب يتحلل الجسم الأصفر ويبدأ المبيض فى تكوين وتطور حويصلة مبيضية جديدة وتكرر دورة الشياح.



شكل (٩-١٧): التغيرات في مستوى الهرمونات الجنسية خلال دورة الشباع/الشبق في الماشية (أعلى) والأغنام (أسفل).

أى أن دورة الشياح تنقسم إلى طورين: **الطور الحويصلى follicular phase** ويشمل مرحلة ما قبل الشياح ومرحلة الشياح - ويستغرق في الأبقار من ٢ - ٥ أيام وينتهى بالتبويض؛ طور الجسم الأصفر **luteal phase** ويشمل مرحلة ما بعد الشياح وفترة السكون الجنسى ويستغرق ١٢ - ١٧ يوم وينتهى بإضمحلال الجسم الأصفر وبداية نمو حويصلات جراف جديدة.

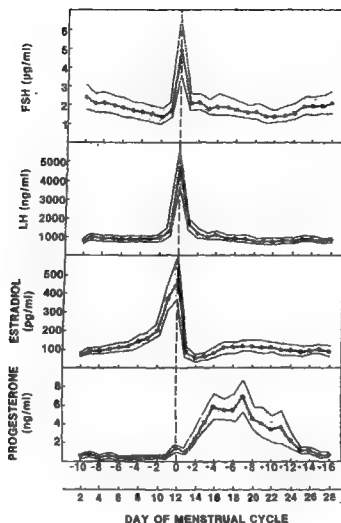
ما تقدم ينطبق على الحيوانات عديدة دورات الشبق **polyestrous** خلال موسم التماسل مثل الحيوانات الزراعية، أما فى الحيوانات أحادية دورة الشبق **monoestrous** خلال موسم التماسل (مثل الدببة والذئاب والثعالب والكلاب) فإن مرحلة السكون الجنسى (**diestrus**) تمتد لبداية الموسم التالى وتسمى **بقطاع الشياح anestrus**.

ويمكن تنظيم حدوث دورة الشبق **estrus synchronization** فى حيوانات المزرعة تبعاً لحاجة المربى - ويتم ذلك فى الأبقار والجاموس بطريقتين: (١) إستعمال البروجسترون الموجود فى وسيلة مهبلية (إسفنجة) تحرره بمعدل محدد: لمدة ٨-١٢ يوم .. وبعد إنتهاء المعاملة فإن الحيوانات تتبضع فى خلال ٢-٥ أيام. (٢) إستعمال البروستاجلاندين $F2\alpha$ فى أى يوم خلال دورة الشياح مما يؤدى إلى إضمحلال الجسم الأصفر وإنخفاض بروجسترون الدم وظهور الشياح خلال ٣-٥ أيام. وعادة ما تلقح الحيوانات لتلد فى موعد محدد يناسب ظروف المربى. كما يستعمل تنظيم الشياح فى حالة نقل الأجنة **embryo transfer** فى الحيوانات المختلفة.

٢. الدورة الحيضية **Menstrual Cycle** فى الثدييات العليا:

(أ) **دورة المبيض Ovarian Cycle** (شكل ٩ - ١٨): ينظم إنتاج وإفراز الجوناوتروبيونات من اللخامية فى الثدييات العليا بواسطة دورة المبيض الحويصلية. وطول هذه الدورة مبرمج وراثياً حيث تستكمل الدورة عند إستكمال نضج الحويصلة.

مستوى الهرمون المنبه لحويصلات المبيض (**FSH**) مرتفع فى بداية الدورة لكنه يتناقص خلال معظم الفترة المبكرة والفترة للوسطى من المرحلة الحويصلية. وإختيار الحويصلة ونضجها المبكر يعتمد أساساً على هذا الإرتفاع المبندى فى مستوى **FSH**. وتحدث زيادة فى إفراز الإستروجين (وإلتهبين **inhibin**) من الحويصلات الناضجة وهذا يحدث تغذية رجعية سلبية ويثبط إفراز **FSH** من اللخامية.



شكل (٩-١٨): التغيرات في تركيزات هرمونات FSH و LH والإسترايول والبروجسترون أثناء دورة حيضية مصحوبة بالتبويض فى أنثى القرد.

أما هرمون التبويض LH فيبقى منخفضا خلال معظم المرحلة الحويصلية بسبب فعل التغذية الرجعية السالبة للإستروجين على النخامية. ومع إستمرار نضج

الحويصلة يتزايد مستوى الإستروجين ليصل إلى القمة peak في منتصف الدورة. والتأثير لفترة طويلة بالتركيزات العالية من الإسترايول 2μ بنه تنفق FSH/LH (FSH/LH surge) الذي يحدث في منتصف الدورة عن طريق زيادة عند مستقبلات GnRH في خلايا التنغمية. وارتفاع مستوى LH في البلازما يحفز خروج البويضة من حويصلة جراف وتصبح الخلايا الحبيبية في الحويصلة قليلة للإستجابة لهرمون LH - وتبدأ في تخليق وإفراز البروجسترون (حويصلة جراف بعد إفراز البويضة منها تصبح غدة صماء).

وخلال المرحلة للحويصلة يكون مستوى البروجسترون في البلازما منخفضا - لكنه يرتفع مع بدء مرحلة تكوين الجسم الأصفر. ويرتفع مستوى البروجسترون كذلك بدرجة قليلة قبل تنفق LH/FSH ربما إستجابة لبدائية زيادة مستوى LH الذي يحدث في هذا الوقت أيضا. وفعل هرمون البروجسترون على الهيپوثالامس بعد للتبويض ينتج عنه نقص إفراز كل من FSH و LH. ويسبب إخفاض الجونداتروبيينات هذه في الدم لا يحدث تنبيه لتكوين الحويصلات ولذا لا يحدث إرتفاع في مستوى الإستروجين إلا بدرجة بسيطة خلال مرحلة الجسم الأصفر. ومع نضج الجسم الأصفر (خلال الأسبوع الذي يلي للتبويض) يرتفع مستوى البروجسترون بدرجة كبيرة ويصل إلى القمة عند منتصف دورة الجسم الأصفر - ثم ينخفض هذا المستوى بعد ذلك إلا إذا حدث إخصاب البويضة وتم إغراسها في بطانة الرحم.

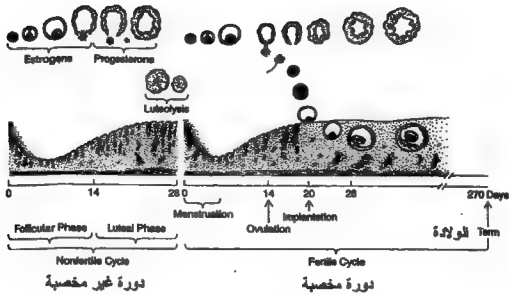
وفي حالة إضمحلال الجسم الأصفر في الأنثى لغير حمل يحدث تقلص شديد في مستوى البروجسترون وبالتالي إعادة إفراز الجونداتروبيينات من التنغمية للتأسي تؤدي إلى بدء الدورة للقائمة في تكوين الحويصلات في المبيض وإنتاج الهرمونات الإسترويدية.

(ب) دورة الرحم Uterine Cycle (شكل ٩ - ١٩): طول الدورة

الحضية في أنثى الإنسان ٢٨ يوم تقريبا وتصلب من أول يوم في الحيض. والحيض هو عملية إزالة بطانة الرحم مرة في كل دورة وتستغرق هذه العملية من ٤ - ٥ أيام في معظم الإناث.

فتحت تزايد تركيز الإستروجين في البلازما يزداد سمك "بطانة الرحم" لتصل إلى ٣ - ٥ سم قبل التبويض مباشرة - ثم يزداد تكاثر خلايا الأنسجة الضامة في جسم الرحم ويزداد ترسيب الكولاجين خارج الخلايا . وإستجابة للمستويات العالية من

البروجسترون في مرحلة الجسم الأصفر تزداد "غدد الرحم" تعقيدا من أنبوبية بسيطة في المرحلة الحويصلية من الدورة إلى تركيبات سميكة ملتوية بها تجويف غدي spiral arteries داخل بطانة الرحم وتمتلئ بالدم خصوصا في مرحلة الجسم الأصفر عند زيادة مستوى البروجسترون.



شكل (٩-١٩) : نمو وتطور بطانة الرحم خلال دورات مخصبة وغير مخصبة في أنثى الإنسان.

وإذا لم يحدث إنفراس زيجوت تبدأ الخلايا الليفية فى غزو بطانة الرحم (خلال اليوم ١١ بعد التبويض) - وعند اليوم ١٤ (يوم واحد فى الدورة) يحدث مسلخ sloughing لبطانة الرحم وسبب ذلك هو فقد الرحم دعم هرمونات المبيض الإستيرويدية". فى غياب الدعم الهرمونى تنقبض الشرايين الحزونية ويفقد الدم منها- وهذا الدم المفقود وكذلك نواتج الهدم من جسم الرحم هى التى تكون معظم الدم المتدفق فى الدورة. وفى كل دورة حيضية عادية يحدث فقد حوالى ٤٠ مل من الدم بالإضافة إلى ٣٥ مل سائل مصلى . وسوائل الحيض لا تتجلط عادة ونفسك بسبب إفراز إنزيم محلل للفيبرين **fibrinolysin** مع الخلايا التى تزال من بطانة الرحم - لكن عند زيادة الدم الفازف يحدث تخفيف للـ **fibrinolysin** ويحدث بعض التجلط. كذلك عند الحيض تزداد أعداد خلايا الدم البيضاء **leucocytes** بدرجة هائلة ولذا تزداد مقاومة سطح الرحم ضد الإصابة الميكروبية.

ويتغير مخاط عنق الرحم بطريقة متميزة خلال الدورة الشهرية . فى المرحلة الحويصلية يكون المخاط مائى رقيق **thin** - لكن عند زيادة مستوى البروجسترون قرب التبويض يزداد سمك المخاط ويحتوى على أعداد كبيرة من ممرات دقيقة تسمح بمرور الحيوانات المنوية خلال فتحة عنق الرحم .

(ج) **دورة المهبل Vaginal Cycle** : فى مرحلة ما قبل البلوغ وبعد توقف الطمث تكون للخلايا للطلائية المبطنة للمهبل رقيقة ومكونة من طبقات قليلة. أما عند إفراز الإستروجين فينمو النسيج الطلائى ويبدأ فى تكوين طبقات عديدة - وأكبر نمو لطيفة الخلايا الطلائية يحدث قرب التبويض. وعند نهاية مرحلة الجسم الأصفر تقوم خلايا الدم البيضاء بغزو الخلايا الطلائية المهبيلة - ومع بداية الدورة المقبلة تفقد خلايا الطبقات الخارجية من النسيج الطلائى.

٣. التبويض المستحث (Induced) والتبويض التلقائى (Spontaneous) :

فى معظم الثدييات (الفئران - الهامستر - الثدييات العليا primates) يحدث التبويض فى نهاية المرحلة الحويصلية ثم يبدأ نمو وتطور الجسم الأصفر - وهذه الحيوانات تسمى ذات تبويض تلقائى . وبالعكس فإن بعض الحيوانات (مثل القطاة المنزلية والأرنب والناقة) تمر بالمرحلة الحويصلية ثم تبقى فى مرحلة التقبل الجنسى

sexual receptivity حيث تكون الحويصلة ناضجة ويحدث التبويض بعد التزاوج copulation. وهذه الحيوانات ذات التبويض المستمر (أو التبويض الإ انعكاسي) تتزاوج أثناء الشبق estrus. وبعض الحيوانات تظهر شبق مستمر (مثل الأرنب) - في حين أن بعض الأنواع يظهر فيها "الشبق موسمي" مع وجود فترات طويلة من السكون الجنسي anestrus بين الدورات حيث تبقى المبايض والحويصلات صغيرة الحجم. وخلال التزاوج يفرز LH من النخامية بطريقة إنعكاسية reflex release ويؤدي إلى التبويض عادة بعد ١٢ - ٤٨ ساعة.

وتنقسم الحيوانات ذات التبويض التلقائي إلى مجموعتين رئيسيتين:

(أ) حيوانات دورة المبيض فيها قصيرة (٤ - ٥ أيام) ويكون الجسم الأصفر فيها غير نشط - مثل الفئران (rats, mice) والهامستر. وينشط الجسم الأصفر إذا حدث تزاوج: تزاوج مخصب يسبب الحمل، أو تزاوج غير مخصب يسبب حمل كاذب.

(ب) حيوانات دورة الشبق فيها طويلة ويكون الجسم الأصفر فيها نشطا - مثل الخنزيرة والبقرة والفرس. وتنقسم إلى مجموعتين: حيوانات أحادية دورة الشبق monoestrous في موسم التزاوج، حيوانات ثنائية أو عديدة الدورة polyestrous في موسم التزاوج.

٤. تأخير إفراس الزيجوت Delayed Implantation :

في بعض الأنواع تبقى البويضة المخصبة (الزيجوت) في تجويف الرحم لفترة طويلة - وتأخير الإفراس هذا يسمح بالمرونة بين التزاوج والولادة. ففي كثير من الأحيان فإن كل العمليات التناسلية يجب أن تحدث في فترة قصيرة .. كذلك فإن الصغار يجب أن تولد في وقت من السنة مناسب لبقائها ونموها. وفي بعض الحيوانات مثل أنواع معينة من عجل البحر seals فإن الجنين يبقا مع بعضهما لفترة قصيرة فقط كل عام - ولذا يجب أن تتحمل وتلد وترعى صغارها خلال هذه الفترة الحرجة. وبعض الحيوانات الكيسية marsupials (مثل الكنجرو) قد تفقد صغارها الرضيعة بسبب الظروف البيئية القاسية - وعدم حدوث الرضاعة (وبالتالي عدم إفراس البرولاكتين) بسبب هدم البلاستولا blastocyst الغير منغرسه وعدم تطورها إلى أجنة.

وفى حيوان الغرير (badger) الأوروبى وهو حيوان ثديى يسكن الجحور يحدث بعد الولادة تلقيح مخصب فى فبراير لكن البويضات المخصبة تبقى فى مرحلة البلاستولا إلى أن يحدث الإنتراس فى ديسمبر.

للبيئة والتناسل

نجاح عملية التناسل تعتمد على مدى نجاح "التزاوج ونمو الجنين والولادة وتربية الصغار" تحت ظروف بيئية ملائمة. ونجاح هذه الأحداث المتتالية يتطلب أن تفرز البويضات فى الوقت الصحيح للإخصاب - كذلك حالة تغذية الأم لا بد أن تكون ملائمة وجيدة لكى توفر لنسلها كل ما تحتاجه من غذاء سواء أكان هذا لدخل الرحم (in utero) أو بعد الولادة.

وتلعب الظروف البيئية دورا هاما فى تزامن synchronization السلوك الجنسى للحيوان - وتعطى إشارات للدلالة على توفر مصادر الغذاء. فمثلا فى بعض الأنواع التى تعيش فى الصحراء يحدث التزاوج بعد هطول المطر. والكثير من القوارض الصغيرة تظهر النشاط الجنسى فى الربيع والخريف - لكنها تصبح مستمرة التناسل continuous breeders أثناء بقائها فى المختبرات. وهناك عوامل خارجية عديدة سمعية وبصرية وحسية وشمية والتى تعمل كإشارات لبدء سلوك التناسل فى بعض الأنواع - وظروف الإضاءة وكذلك الروائح المميزة للنوع تلعب أدورا هامة فى هذا السلوك.

١. الضوء Light: للتغيرات الموسمية واليومية فى طول فترة وشدة الضوء هى ظواهر تحدث دوريا وترتبط بطريقة مباشرة أو غير مباشرة بعوامل بيئية أخرى مثل توفر الماء والغذاء. والمعلومات الضوئية تستقبل وتنتقل عصبيا وترجم إلى إستجابات فسيولوجية. وفى الفقاريات فإن الجهاز العصبى للحسى (العين) يجب أن يرصد وجود أو غياب للضوء - ثم ينقل هذه المعلومة إلى الجهاز العصبى المركزى الذى يؤثر بطريقة مباشرة أو غير مباشرة على إفراز الجونداتروبينات من النخامية. وتتوسط الغدة الصنوبرية pineal أثر الضوء فى تنظيم العمليات التناسلية.

٢. حاسة الشم Olfaction: للشم من الحواس الهامة التى تؤثر على سلوك التزاوج فى كثير من الحيوانات. والرمز الكيميائى الذى تفرز من فرد فى أحد الأنواع تستقبل بواسطة فرد آخر من نفس النوع لكى تعطى إستجابة فسيولوجية. وهذه

الفيرمونات pheromones هي مركبات هيدروكربونية hydrocarbons قابلة للتطاير والتي ترتبط (في الثدييات) مع مستقبلات في الخلايا الطلائية الشمية في الحيوان المستجيب، والأعصاب الواردة إلى الجهاز العصبي المركزي تسبب: رد فعل "ملوكي سريع" .. أو رد فعل "فسيولوجي بطيء" ويتضمن إفراز الجوندوتروبينات من النخامية عن طريق التأثير على الهيبوثالامس. وفي الفأر mouse لوحظ عدد من المؤثرات تعزى إلى الفيرمونات أهمها:

(أ) **ظاهرة بروس Bruce Effect** - وفي هذه الظاهرة لوحظ أن تعريض إناث الفئران التي حملت حديثاً إلى ذكر غريب يسبب إجهاض وبداية ظهور الشبق estrus في ظرف أسبوع. كذلك فإن قرشة أو بول ذكر غريب يسبب إنهاء الحمل. والإناث التي فقدت حاسة الشم anosmic يتميز بصيلات الشم لا تتأثر بوجود ذكور غريبة. وتتضمن ظاهرة Bruce تثبيط إفراز هرمون البرولاكتين من النخامية - حيث أن البرولاكتين لازم للحفاظ على الجسم الأصفر (أي استمرار الحمل) في الفئران وليس في الأنواع الأخرى. وحقن البرولاكتين عند وجود الذكور الغريبة يمنع إنهاء الحمل في هذه الإناث، وسبب إنهاء الحمل عند وجود الذكور الغريبة هو إفراز الدوبامين dopamine من الهيبوثالامس الذي يثبط إفراز هرمون البرولاكتين من النخامية.

(ب) **ظاهرة لي-بوت Lee - Boot Effect** .. عند إلقاء "إناث الفئران" في مجاميع (من ٤ - ٥ إناث) يحدث لها حمل كاذب pseudopregnancy - أي يحدث إلقاء للجسم الأصفر (بسبب إفراز البرولاكتين) بالرغم من عدم حدوث تزاوج. وإلقاء إناث الفئران في مجاميع كبيرة جداً يؤدي إلى زيادة عدم حدوث الشبق (anestrus) في هذه الفئران نتيجة إلقاء الجسم الأصفر. وهذه الملاحظات تشير إلى أن إناث الفئران تفرز واحد أو أكثر من الفيرمونات التي تؤثر على دورة الشبق في إناث الفئران الأخرى.

(ج) **ظاهرة ويتين Whitten Effect** - وجود ذكر الفأر يسبب تقصير وتزامن synchronization دورة الشبق في مجاميع "إناث الفئران" وبول ذكر الفأر أو فرشته المحتوية على البول لها نفس الأثر.

(د) **ظاهرة فاندنبرج Vandenbergh Effect** - إناث الفئران الغير ناضجة التي تربي في وجود الذكر "أو بوله" تصل إلى أول شبق (أي البلوغ) مبكراً

بعدة أسابيع عن الإثث المرباة فى غياب الذكر . كذلك رائحة الإثث البالغة تسبب نضج مبكر لخصية الذكور الصغيرة - وعلى العكس تتأخر بدرجة كبيرة نضج وتطور الخصية فى حالة تربية الذكور الصغيرة مع الذكور البالغة.

وتوجد معلومات تشير إلى أن الإنسان ينتج للفيرمونات فى صورة مواد كيميائية عطرية aromatic تنتج من أحد الأفراد وتؤثر على الجنس الآخر (أو نفس الجنس أحيانا) من الناحية الفسيولوجية التناسلية. فتشير التجارب إلى وجود مواد عطرية فى روائح جسم الذكر الطبيعية body odors - وهذه المركبات توجد فى غدد عرقية خاصة تحت الإبط أساما وربما فى مناطق أخرى. وتم إستخلاص هذه المركبات بالكحول (وسميت عطر الذكر male essence) - ثم عند معاملة إيث غير منتظمة الدورة الشهرية بهذه المستخلصات (سم هذه المستخلصات ٣ مرات أسبوعيا لمدة ١٢ - ١٤ إسبوعا) .. هذه المعاملة جعلت الدورة الشهرية أكثر إنتظاما فى الطول . كذلك يوجد فيرمون فى الأثى ويسبب تزامن الدورة الشهرية عادة فى الإثث التى تعيش أو تعمل سويا.

الخلل فى وظائف المبيض

١. التغير فى إفراز الجونادوتروبينات عند ممارسة للرياضة العنيفة فى الإثث: ممارسة الرياضة العنيفة فى الإثث (مثل الجرى لمسافات طويلة) يسبب إنباس للطمث (amenorrhea) الثانوى. وقد أظهرت الدراسات وجود ارتباط بين اضطراب الدورة الشهرية وبين نقص الوزن ونقص الدهون بالجسم. وإفراز الجونادوتروبينات بطريقة نبضية لازم لإنتظام الدورة الشهرية - وقد وجد أن الرياضة العنيفة فى الإثث (التي تسبب اضطراب فى الدورة) يصاحبها نقص فى عدد المرات النبضية فى إفراز LH.

٢. إنقطاع الطمث Amenorrhea: يرتبط بنقص إنتاج هرمون الإستروجين وبالتالي "عدم نمو بطانة الرحم" الذى يتبعه عدم إستصلاح بطانة الرحم الذى يحدث شهريا.

(أ) قد يحدث إخفاق حدوث الطمث عند سن البلوغ - ويسمى إنباس الطمث الإبتدائي primary ويعزى إلى خلل وراثى ينتج عنه فشل فى نضج الغدد الجنسية أو فشل فى إنتاج الإستروجين.

(ب) إنقطاع الطمث الثانوي secondary ويعنى إنقطاع الحيض بعد حدوث دورات سابقة منتظمة. فيحدث "فى فترة الحمل" نتيجة زيادة إفراز الهرمونات الإستروجينية الجنسية فى المبيض والمشيمة. كذلك يحدث فى سن توقف الحيض نتيجة توقف نشاط المبيض تماما . وقد يحدث توقف الحيض نتيجة فشل فى إفراز الجوناوتروبيينات من النخامية ؛ أو زيادة إفراز هرمون البرولاكتين. وقد يحدث خلل فى إنتظام الدورة نتيجة خلل فى تناول الطعام (خصوصا فى حالة فقدان الشهية anorexia).

٣. وجود حويصلات عديدة (Polycystic) غير منفجرة: حيث لا يحدث تبويض على الإطلاق أو قد يحدث بطريقة غير منتظمة - وفى هذا الخل يحدث نقص فى إنتاج الإستروجين وزيادة إفراز الأندروجين من المبيض. ومن أسباب المرض كذلك زيادة إنتاج الأندروجين من الأدرينال - وزيادة الأندروجين يؤدي إلى زيادة نسبة (الإسترون/الإسترايول) نتيجة زيادة تحول الأندروستيديون androstenedione إلى إسترون E₁. وارتفاع مستوى الإسترون يثبط إفراز FSH وينشط إفراز LH - وهذا يؤدي إلى فشل فى تطور الحويصلات والفشل فى التبويض.

٤. غزارة الشعر وأعراض الذكورة Hirsutism and Virilization:

تحدث فى حوالى ١٠ % من النساء فى الولايات المتحدة وتزداد النسبة بعد توقف الطمث. وتحدث نتيجة إختلال إقزيمي فى الأدرينال يؤدي إلى زيادة إفراز الأندروجين ، أو إلى وجود أورام فى المبيض أو الأدرينال منتجة للأندروجين .. ويؤدي إلى نمو الشعر (فى الإثالث) فى الوجه والجسم والصدر وكذلك زيادة حجم العضلات وظهور أعراض الذكورة. ويستخدم بنجاح فى علاج هذه الأعراض مادة خلاص السيروترون وهي مادة مضادة للأندروجين.

مرض غزارة الشعر hirsutism (نمو الشعر فى مناطق الجلد المختلفة) لا يعتمد كلية على مقدار الأندروجين فى الدم بل يعتمد على مدى نشاط إنزيم 5 α -reductase فى هذه المناطق من الجلد والذي يحول التستسترون (T) إلى 5-DHT الذى يؤثر على نمو الشعر . ويصاحب هذه الأعراض كذلك زيادة نشاط الغدد الدهنية فى الجلد .. وإصابة هذه الغدد الدهنية بالنقطة بالميكروبات يؤدي إلى ظهور حب الشباب.

وزيادة الأندروجين في الدم قد يؤدي كذلك إلى عدم انتظام الدورة الشهرية نتيجة : نقص إفراز الجونادوتروبينات - حيث يتحول التمسثرون إلى إستراديول في الهيبوثالامس ويسبب اضطراب في إفراز الجونادوتروبينات وفي نمو حويصلات المبيض ؛ تثبيط تكوين مستقبلات الجونادوتروبينات في المبيض مما يؤدي إلى عدم التبويض واختلال الدورة.

٥. العلاقة بين زيادة إستروجين الدم وزيادة الغذاء .. وظهور بعض الأمراض: يوجد إختلاف كبير بين المجتمعات الغربية ودول العالم الثالث في حدوث أمراض معينة. ففي المجتمعات الغربية تزداد أمراض القلب التاجية - البول السكري - البدانة - تجلط الدم في الأوردة - والأنواع المختلفة من السرطانات. والعامل المشترك لإحداث هذه الأمراض يرجع غالبا إلى الغذاء .. حيث يسبب نوع الغذاء في الغرب إلى حدوث السمنة obesity. وتوجد علاقة طردية بين وزن الجسم ومستوى الإستروجين في الدم - لكن ليس مؤكدا هل هي السمنة أو نوع الغذاء هي المسؤولة عن رفع مستوى الإستروجين في الدم. وزيادة مستوى الإستروجين في الدم قد يكون هو العامل المحدد لظهور مثل هذه الأمراض.

٦. اضطراب دورة الشياح **Estrous Abnormalities** : تظهر فسي بعض حيوانات المزرعة اضطرابات في دورة الشياح وهذه قد تعزى إلى : وجود مباحض غير ناضجة infantile حيث تكون فيها الحويصلات غير منطوية وينخفض مستوى الإستروجين في الدم مما يؤدي إلى عدم حدوث شياح ؛ كما قد يتوقف ظهور الشياح نتيجة وجود جسم أصفر دائم (persistent C.L.) يستمر معه إفراز البروجسترون الذي يثبط إفراز الجونادوتروبينات من الغدة النخامية .. وبالتالي لا يتم تثبيح حويصلات المبيض لإفراز الإستروجين المسئول عن ظهور الشياح ؛ ومن حالات اضطراب دورة الشياح حدوث الشياح الصامتة silent heat حيث يحدث تبويض بدون ظهور علامات الشياح وهذه تحدث في الجاموس أكثر من الأبقار .. وسببها خلل هرموني في نسبة الإستروجين/البروجسترون في الدم ؛ وهناك أيضا الدورات القصيرة short cycles وفضل إغراس الجنين .. نتيجة لضعف الجسم الأصفر ونقص البروجسترون مما يسمح بإفراز جوندوتروبينات للنخامية الأمر الذي يشجع تكوين بويضات وحدث شياح قبل إكمال الدورة .. كما أن نقص البروجسترون يؤدي إلى فشل الحمل .

الباب العاشر

هرمونات الحمل والولادة وإنتاج اللبن

Pregnancy, Parturition, and Lactation

البلوغ الجنسي Puberty :

البلوغ فى المفكر يعنى حدوث تغييرات تشريحية وفسيولوجية بالأعضاء الجنسية الذكرية مما يجعل للذكر قادرا على التكاثر. العامل الرئيسى لحدوث البلوغ هو نقص حساسية الهيبوثالامس " لأندروجينات الخصية- مما يسمح لبدء التحرر التنبضى لهرمون LH بمعدل يكفى لتنشيط إنتاج التستسترون من خلايا ليدج بالخصية . والبلوغ فى الإناث يعنى بداية دورات النشاط للتاسلى للمبيض- غالبا ما يرتبط مع ظهور أول حيض فى الثدييات العليا primates (الإنسان والقرد) ، أو ظهور أول شياح فى الثدييات الأخرى. وقد درست ميكانيكية حدوث البلوغ فى إناث الأغنام .. فمعدز الولادة وحتى عمر ٧ - ٨ شهور فإن تخليق الجونادوتروبيينات $GTH_{(s)}$ تحت تأثير الهيبوثالامس يكون حساس للمورد الرجعى المثبط (NFB) للإستروجين . وخلال هذه الفترة فإن الكمية البسيطة من الإستروجين تكفى لتنشيط تخليق وتحرر الجونادوتروبيينات - وتحت هذه الظروف لا تتمكن الحويصلات المبيضية من التطور إلا بدرجة محدودة. وعند عمر ٧ - ٨ شهور تحدث تغييرات تسمح بتمام النشاط المبيضى بطريقة دورية : أولا نقص حساسية الهيبوثالامس للمورد الرجعى الإستروجينى..وبالتالى يبدأ تحرر هرمونى FSH و LH بطريقة نبضية pulsatile ويبدأ نمو حويصلات المبيض إلى مرحلة حويصلة جراف ؛ ثانيا قدرة الهيبوثالامس على الإستجابة للكمية المتزايدة من الإستروجين وذلك بتحرير (تنفوق) كمية من LH تكفى لبدء التوبيض (feedback positive).

الحمل Pregnancy

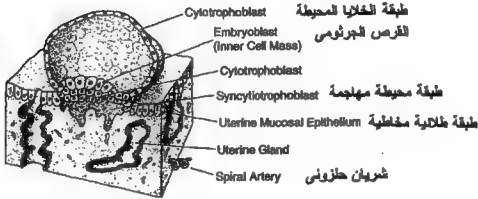
الإخصاب والإنغراس Fertilization and Implantation :

يحدث عادة توبيض بويضة واحدة فى الثدييات العليا primates عند حوالى منتصف الدورة الحيضية menstrual cycle. وتنقل الحيوانات المنوية الموضوعة

فى المهبل أثناء التزاوج (حوالى ٢٥٠ مليون إسبرم) عند طريق عنق الرحم والرحم إلى قنوات المبيض حيث يتم إخصاب البويضة - وفى العادة يصل حوالى ٥٠ إسبرم إلى قنوات المبيض بعد ٢ - ٥ دقائق من قف للحيوانات المنوية فى المهبل . ويساعد انقباض الرحم أثناء التزاوج على سرعة إنتقال الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلى للأنثى - ويحدث هذا الانقباض تحت تأثير زيادة إفراز هرمون الأكستوسين وكذلك نتيجة تأثير البروستاجلاندينات المفروزة فى السائل المنوى، ويتطلب الأمر بقاء الحيوانات المنوية فى القناة للتاسلية للأنثى عدة ساعات قبل "إكتساب القدرة على الأخصاب sperm capacitation" - وهذا يتضمن تفاعل الأكروسوم acrosome reaction الذى يشمل هدم وإندماج الغشاء البلازمى وغشاء الأكروسوم الموجودة فى رأس الإسبرم. ويتبع ذلك تحرر الإنزيمات التى تلعب دورا فى إختراق الحيوان المنوى للبويضة ، وخلال هذه المرحلة يصبح الحيوان المنوى زائد الحركة hypermotile . والإخصاب يحتاج إلى مهاجمة مستمرة للعديد من الحيوانات المنوية التى تحرر إنزيمات محللة من الأكروسومات وذلك لتفكيك خلايا التاج المتشعب corona radiata المحيطة بالبويضة . وقد تخترق عديد من الحيوانات المنوية التاج المتشعب المحيط بالبويضة كذلك قد يخترق أكثر من حيوان منوى المنطقة الشفافة zona pellucida - لكن يدخل البويضة حيوان منوى واحد فقط، وإستجابة لدخول الحيوان المنوى تكمل الخلية البليضية oocyte الإنقسام الإختزالى الثانى وتطرّد الجسم القطبى (polar body) الثانى. ونواة الأنثى الأولية (pronucleus) الناتجة تتصل مع نواة الذكر الأولية التى تكونت بعدد قد نيل الحيوان المنوى - وإندماج النوية الأولية للذكر والأنثى لتكوين للزيجوت تعيد حالة ثنائية الكروموزومات diploid فى البويضة.

وأثناء مرور الزيجوت فى قناة المبيض الذى يستغرق حوالى يومين ينقسم الزيجوت إنقسامات ميتوزية mitotic سريعة وتسمى الخلايا الناتجة الخلايا البلاستولية blastomeres. وعند اليوم الثالث تتكون كتلة مندمجة من الخلايا تسمى كتلة الخلايا التوتية morula التى تدخل إلى الرحم. وإستمرار إنقسام الخلايا ينتج كرة مجوفة هى الحويصلة البلاستولية المبكرة early blastocyst - وهى تتكون من طبقة واحدة من الخلايا المحيطة trophoblast (المغذية) ومن كتلة خلوية داخلية هى القرص الجرثومى embryoblast التى تتصل مع جدر الخلايا المحيطة عند القطب الجنينى embryonic pole من الحويصلة البلاستولية . وكتلة

الخلايا الداخلية يحدث لها تشكل ونمو لتكون الجنين embryo - فى حين تتصل الخلايا المحيطة مع الدورة الدموية للأم maternal circulation لتوفير وسيلة مبدئية لتبادل العناصر الغذائية والأكسجين والمخلفات الناتجة waste products بين الجنين والأم . وبعد البقاء فى الرحم لمدة حوالى يومين ينغرس القطب الجنينى من الحويصلة البلاستولية فى النسيج اللطائى لبطانة الرحم فى يوم ٦ (شكل ١٠-١) .



شكل (١٠-١) : إنغراس الحويصلة البلاستولية فى الرحم .

واستجابة للحويصلة البلاستولية فإن الخلايا اللطائية وبطانة الرحم أسفلها يحدث بها تغيرات خلوية وهذه تسمى عملية تكوين الطبقات المؤقتة **decidualization**. ونتيجة لذلك يتضخم نسيج بطانة الرحم لتكوين حجرة إنغراس **implantation chamber** (تسمى الطبقة المؤقتة **decidua** وهى تسقط عند الولادة) وذلك لإحتواء الجنين النامى. وتتكاثر "الخلايا المحيطة" الملائمة للغشاء اللطائى للرحم وتتحول إلى طبقة محيطة مهاجمة **syncytiotrophoblast** (التي تتكون من كتلة بروتوبلازمية عديدة الأنوية) (شكل ١٠-١) . وعند اليوم العاشر ينغرس الجنين تماما فى بطانة الرحم. وتكون الطبقات المهاجمة شبكات ذات فجوات **lacunar** التي

تتصل بالشعيرات الدموية فى بطانة الرحم لتكوين الدورة الدموية البدائية بين الرحم والمشيمة uteroplacental circulation.

واسترويدات الغدد الجنسية لازمة للإنفراس. وتوجد أدلة على أن الحويصلة للبلاستولية تخلق استروجينات - ومن المعتقد أن الإسترويدات المخلفة أو المتجمعة بواسطة الحويصلة للبلاستولية تلعب دورا فى الإنفراس عن طريق أثر موضعى فى بطانة الرحم المجاورة. وفى رحم الفأر فإن عدد "المستقبلات النووية nuclear receptors" لكل من الإستراديول والبروجسترون أكبر عند أماكن الإنفراس فى بطانة الرحم عنه فى المناطق التى لا يحدث فيها إنفراس.

العوامل الهرمونية أثناء الحمل

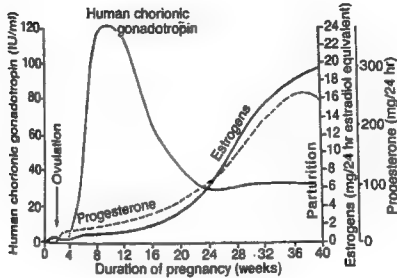
Hormonal Factors in Pregnancy

١. الهرمون المشيمى المنشط للغدد الجنسية Human Chorionic Gonadotropin (hCG)

يظهر هذا الهرمون فى الدم بعد عشرة أيام من التبييض بعد إنفراس البلاستيو لا فى بطانة الرحم بفترة قليلة - ويزداد معدل الإفراز بسرعة ليصل إلى أقصى مستوى عند ١٠ - ١٢ إسبوع من بداية الحمل ثم يبدأ فى الانخفاض تدريجيا ليصل إلى أقل مستوى عند الأسبوع العشرين تقريبا من الحمل (شكل ١٠-٢). ويفرز هذا الهرمون من المشيمة فى دم الأم والجنين - ويظهر كذلك فى البول حيث يوفر الأساس لأكثر الطرق شيوعا لتحديد الحمل. وهرمون hCG عبارة عن جليكوبروتين وزنه الجزيئى ٣٩,٠٠٠ يتكون من وحدتين α, β subunits وهو قريب فى التركيب والوظيفة مع هرمون التبييض المفرز من النخامية. ووحدات β (β -subunits) لكل من hCG, LH, متشابهة فى التركيب - ويرتبط هذين الهرمونين بنفس المستقبل وتحدث استجابات بيولوجية متشابهة.

وأهم وظائف hCG هو تنشيط تخليق البروجسترون بواسطة خلايا الجسم الأصفر. وفى البداية ينشط إنتاج بروجسترون الجسم الأصفر بواسطة هرمون التبييض (LH) من النخامية لكن تنخفض مستويات LH بشدة بعد تدفق LH/FSH surge) (LH/FSH) فى منتصف الدورة. وفى أثناء الدورة الحيضية يصل إفراز البروجسترون من الجسم الأصفر إلى الذروة بعد حوالى ٨ أيام من

تكوينه - وإذا لم يتم إخصاب البويضة تنخفض مستويات البروجسترون بسرعة ويتبع ذلك حدوث الحيض - وهورمون المشيمة المنشط للغدد الجنسية (hCG)



شكل (١٠-٢): معدلات إفراز الإستروجين والبروجسترون والهورمون المشيمي المنشط للغدد الجنسية (HCG) عند المراحل المختلفة من الحمل.

هو إنقاذ الجسم الأصفر وإطالة عمره وذلك بتحويله إلى جسم أصفر الحمل corpus luteum of pregnancy. ويوجد دليل على وجود مستقبلات لـ hCG في خلايا الجسم الأصفر مماثلة لمستقبلات LH - ولذا تسمى عادة مستقبلات LH/hCG. وتحت تأثير hCG ينمو الجسم الأصفر إلى ضعف حجمه الأصلي بعد شهر من بداية الحمل ويستمر في إفراز البروجسترون (والإستروجين) اللازمة لاستمرار الحمل. والجسم الأصفر هو المصدر الرئيسي للبروجسترون في فترة ٧ أسابيع من بداية الحمل في الإنسان وعند إزالة الجسم الأصفر في هذه الفترة يحدث إجهاض تلقائي - وبعد هذه الفترة تفرز المشيمة كميات كافية من البروجسترون للحفاظ على الحمل حتى ميعاد الولادة. ويضم الجسم الأصفر ببطء بعد الأسبوع ١٣ - ١٧ من بداية الحمل.

وفى الثدييات الأخرى فإن وجود الجسم الأصفر لازم للإبقاء على الحمل حتى : ٧٠ - ١٠٠ يوم فى الإقراص ، ٥٠ - ٦٠ يوم فى النعاج ، وطوال فترة الحمل فى الأرنب والخنزيرة .

والغدة للنخامية فى عديد من الثدييات (مثل الفئران والأرانب وليس الثدييات العليا) أساسية فى التطور المبني وفى استمرار الجسم الأصفر فى الأنثى الحامل. فإذا لاه النخامية فى هذه الحيوانات ينتج عنه ضمور الجسم الأصفر والذى يمكن المحافظة عليه بإعطاء مستخلصات النخامية. وهرمون النخامية المسئول عن إبقاء الجسم الأصفر فى هذه الأنواع هو البرولاكتين. وفى الفأر فإن غرس النخامية الأممية فى مكان بعيد عن مكانها الأصلى (مثل الكلية) بعد التبويض بفترة قصيرة يسمح بتطور الأجسام الصغراء إلى صورة نشطة .. وفى نفس الوقت تبقى الأنثى فى حالة حمل كاذب pseudopregnancy . وفى غياب تثبيط الهيوثالامس فى هذا المكان للبعد تقوم النخامية الأممية بإفراز البرولاكتين تلقائيا. ويتم غرس البويضات المخصبة فى الرحم بواسطة عناصر عصبية حسية التى تنقل هذه المعلومات (عن طريق أعصاب شوكة واردة) إلى الهيوثالامس - وينتج عن ذلك تثبيط الخلايا العصبية المفرزة للدوبامين DA (dopaminergic neurons) فى الهيوثالامس .. وفى غياب إفراز الدوبامين فى الأوعية البابية للنخامية يفرز البرولاكتين تلقائيا.

كذلك يؤثر hCG على خصية الجنين الذكر حيث ينشط تخليق التستوسترون فى خلايا ليدج. وينتج عن إنتاج هذه الكمية القليلة من التستوسترون نمو الأعضاء الجنسية الذكورية فى الجنين وكذلك نزول الخصية إلى كيس الصفن قرب نهاية الحمل.

٢. وحدة الجنين والمشيمة The Fetal - Placental Unit : مع

إضمحلال الجسم الأصفر فى الثدييات العليا ينتج البروجسترون والإستروايدول بواسطة المشيمة. لكن المشيمة غير قادرة على إنتاج هذه الهرمونات الإستيرويدية بدون توفير المواد الأولية precursors من كل من الجنين والأم.

(أ) البروجسترون Progesterone. تفرز المشيمة كميات هائلة من البروجسترون تصل إلى حوالى ٢٥٠ ملليجرام يوميا قرب نهاية الحمل - حيث يزداد معدل الإفراز إلى ١٠ أضعاف خلال الحمل (شكل ٢-١٠) . لكن المشيمة لا تستطيع تخليق البروجسترون من البداية (de novo) وتعتمد على الكولسترول الوارد من دم

الأم (شكل ١٠-٣). والبروجسترون الناتج بواسطة المشيمة يحرر إلى دم الأم ليقيم بوظائف عديدة مرتبطة بالحمل وهي: المحافظة على تركيب ونشاط الرحم ؛ يشبط إنقباض الرحم وطرده الجنين ؛ نمو وتطور للغدة الثديية ؛ تثبيط إفراز هرمونات النخامية للمنشطة للغدة الجنسية (GTH). كذلك يستخدم بروجسترون المشيمة كمادة أولية لإنتاج الهرمونات الكورتيكويدية corticoids بواسطة لدرينال الجنين التي تفتقد إنزيم 3β -hydroxysteroid dehydrogenase .

(ب) الإستروجينات Estrogens. كذلك تفرز المشيمة كميات مسترلدة من الإستروجينات حيث يصل الإنتاج اليومي من إستروجينات المشيمة قرب نهاية الحمل إلى حوالي ٣٠ ضعف كمية الإستروجين الطبيعي (شكل ١٠-٢). ويستخدم pregnenolone المشيمة بواسطة لدرينال للجنين لإنتاج المواد الأولية اللازمة لإنتاج الإستروجينات في المشيمة. فالمشيمة بفردها لها مقدرة محدودة على تخليق الإستروجين بسبب قلة نشاط إنزيم 17α -hydroxylase (17α - OHase) _ لكن هذا الإنزيم في قشرة لدرينال الجنين مسئول عن إنتاج $DHEA-SO_4$ ويسهل هذا الإسترويد كمادة أولية لتخليق الإسترون (E_1) estrone والإستراتيول estradiol بواسطة المشيمة . لكن معظم المادة الأولية تتحول بواسطة إنزيم 16α - OHase في لدرينال الجنين إلى مركبات تؤدي إلى إنتاج كبير من الإستراتيول (E_3) estriol (شكل ١٠-٣) . وقد يستعمل قياس مستويات الإستراتيول في دم وبول الأم كوسيلة لتقدير حالة الجنين الصحية . والكميات الكبيرة من الإستروجينات التي تنتج من المشيمة تعمل على : تضخم الرحم ؛ تضخم الثديين ونمو الأوعية اللبنية في الثدي ؛ نمو وتضخم الأعضاء الجنسية الخارجية للأنثى ؛ كذلك تعمل على إرتخاء أربطة الحوض لتسهيل مرور الجنين في قناة الولادة birth canal.

مما سبق يتضح أن لدرينال الجنين والمشيمة يمكن اعتبارهما "غدة صماء غير كاملة" بخصوص إنتاج الهرمونات الإسترويدية . ويوجد مرور دائري circular flow من المواد الإسترويدية للناتجة من الأيض (metabolites) التي تمر من الأم إلى المشيمة ثم إلى لدرينال الجنين - ثم تعود مرة أخرى خلال المشيمة إلى دم الأم. وتطور هذا الجهاز المعقد المتكون من هذه الأجزاء لازم للمحافظة على الحمل وكذلك لتوفير الوسائط لحدوث عملية الولادة.

٣. الهرمون المشيمي المنبه للنمو والضرع Human Chorionic

Somatomammotropin (hCS) : هو بروتين يتكون من ١٩١ حمض أميني قريب في التركيب من "هرمون النمو" في الإنسان . ويبدأ إفرازه في الأسبوع الخامس من الحمل ويزداد الإفراز خلال بقية الحمل وتتناسب هذه الزيادة مع الزيادة في وزن المشيمة. ويفرز بكميات أكبر عدة مرات عن كل الهرمونات المفردة من المشيمة . والهرمون : يسبب تطور مبدئي للثدي ولذلك سمي في البداية لاكتوجين المشيمة placental lactogen لتشابه وظائفه مع وظائف البرولاكتين ؛ له نشاط قليل مشابه لهرمون النمو في تخليق البروتين ؛ يسبب نقص الحساسية للإستروجن - ويقال إستهلاك الجلوكوز بواسطة الأم ويوفر كميات أكبر منه للجنين ؛ ينشط تحرر الأحماض الدهنية الحرة (FFA) من مخازن الدهون في الأم لتمددها بمصادر طاقة بديلة عن الجلوكوز . أي أن الهرمون له تأثير عام على الميتابوليزم . وقد وجد الهرمون "إنشاء الحمل في ثدييات أخرى" مثل الأبقار والأغنام والماعز والقران. ويؤثر لاكتوجين المشيمة على تركيب ووظيفة الغدة اللبنية في مواسم الحليب التالية في الأبقار والماعز - وقد اقترح البعض إستخدام تركيز هذا الهرمون كوسيلة للحكم على كفاءة إنتاج اللبن المستقبلية حيث أن الأنثى التي تنتج كمية أكبر من لاكتوجين المشيمة تكون عالية الكفاءة في إنتاج اللبن.

٤. عوامل هرمونية أخرى أثناء الحمل:

(أ) سيرم الأفراس الحوامل (PMS) Pregnant Mare Serum:

يفرز هذا الهرمون من أقداح بطانة الرحم (endometrial cups) ابتداء من اليوم ٣٥ - ٤٠ من الحمل في الأفراس ويصل إلى أقصى مستوى عند اليوم ٧٠ ثم يقل تدريجيا حتى يختفي تقريبا عند اليوم ١٤٠ من الحمل. وهذا الهرمون جليكوبروتين له عمر بيلوجي طويل وفعله مشابه لقل FSH - ويبنه تكوين جسم أصفر ثلوي عند ٤٠ - ٥٠ يوم من الحمل وهذه الأجسام الصفراء الثانوية (المساعدة) تقوم بإفراز كميات كبيرة من البروجسترون . كما أن PMS يشجع نشاط الجسم الأصفر الأولي.

(ب) إفرازات النخامية: يزداد حجم الغدة النخامية حوالي ٥٠% خلال الحمل

ويزداد إنتاجها من ACTH ، TSH ، والبرولاكتين - في حين يبطئ بدرجة كبيرة إفراز الجوندوتروبينات (FSH ، LH) نتيجة إفراز كميات كبيرة من الإستروجين والبروجسترون من المشيمة.

(ج) إفرازات قشرة الأدرينال : يزداد إفراز الجلوكوكورتيكويدات (GI) glucocorticoids أثناء الحمل مما قد يساعد على تحريك الأحماض الأمينية من أنسجة الأم لتستعمل في بناء أنسجة الجنين . كذلك يتضاعف إفراز الألدوستيرون ليصل إلى أقصى مستوى عند نهاية الحمل - وهذا الهرمون (بجانب الإستروجين) يساعد على إعادة إمتصاص كميات كبيرة من الصوديوم عن طريق الكلية وعلى إبقاء السوائل بالجسم والذي قد يؤدي أحيانا إلى إرتفاع ضغط الدم.

(د) إفرازات الدرقية: يزداد حجم الدرقية بمقدار ٥٠ % خلال الحمل ويزداد إنتاجها من الثيروكسين بنفس المقدار. وتردد كمية الثيروكسين المرتبطة بالبروتين لما الصورة الحرة من الهرمون في الدم فلا تتغير.

(هـ) إفرازات جارات الدرقية: تتضخم جارات الدرقية عادة أثناء الحمل خصوصا إذا حدث نقص للكالسيوم في غذاء الأم . زيادة نشاط الغدة يسبب زيادة إمتصاص الكالسيوم من عظام الأم للحفاظ على مستواه في دمها ومنه يأخذ الجنين لبناء عظامه. ويزداد كذلك إفراز الباراثرمون parathormone بدرجة كبيرة أثناء إمرار اللبن بعد الولادة.

(و) إفراز الريلاكسين Relaxin: يفرز من الجسم الأصفر والمشيمة. ويزداد إفرازه من الجسم الأصفر تحت تأثير hCG الذي يزيد في نفس الوقت إفراز البروجسترون والإستروجين من الجسم الأصفر. والريلاكسين يبنيذ وزنه الجزيئي ٩,٠٠٠. وعند حقنه يسبب إرتخاء أربطة الإرتفاق العاني pubic symphysis فى الفأر أثناء الشياح وفى خنزير غينيا Guinea pig - وهذا التأثير قليل فى أنثى الإنسان الحامل .. وقد يقوم بهذا الدور هرمون الإستروجين. والريلاكسين يسبب ليونة (softness) عنق الرحم فى المرأة الحامل وقت الولادة.

إستعمال الهرمونات لمنع الحمل Hormonal Contraception

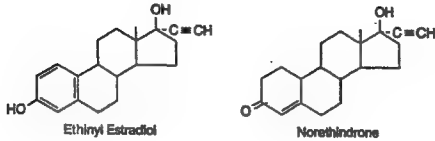
العقاقير الممنعة للحمل فى النساء والنشاعة الإستعمال طبييا تحتوى على الإستروجينات أو البروجسترونات سواء كل بمفردها أو عمل مخابرات combinations من تركيزات مختلفة لكل منهما. والإستروجينات عادة مشتقات مخلقة من الإيثينيل ستراديول ethinyl estradiol فى حين أن البروجسترونات عادة مشتقات من 19-nortestosterone أو مشتقات من 17-(OH)progesterone

مثل **norethindrone** (شكل ١٠-٤) . ومستحضرات مخاليط منع الحمل تحثوى على إستروجين وبروجسترون - وغالبا ما تعطى يوميا لمدة ٢٠ يوما ثم يوقف تعاطيها لمدة ٥ أيام يحدث خلالها الحيض (أى نزول الدم من الرحم) نتيجة منع الدعم الهرمونى . وعن طريق التغذية الرجعية السالبة على السيبيونالامس (وربما على النخامية أيضا) يحدث تثبيط إفراز كل من **FSH** , **LH** , ويغيب تدفق **LH/FSH** (**LH/FSH surge**) . وفشل زيادة إفراز **FSH** فى المرحلة للحويصلية ينتج عنه عدم تطور حويصلات المبيض وتبقى مستويات الإستراديول فى الدم (المفرزة فى الجسم) منخفضة بسبب تثبيط إفراز كل من **FSH** , **LH** . وإعطاء البروجسترون بمفرده يحدث تغيرات فى تركيب مخاط عنق الرحم والتى قد تمنع دخول الحيوانات المنوية إلى تجويف الرحم .. بجانب أثره على تثبيط إفراز الجوناوتروبيونات ومنع تطور الحويصلات. كذلك فإن التركيب الدقيق لبطانة الرحم قد يتغير وبذا قد يعارض إنفراس البويضة إذا حدث إخصاب لها.

وبعض نظم منع الحمل بواسطة الإستيرويدات تتضمن إعطاء الإستروجينات وحدها لمدة أيام (عادة ١٥ يوما) يتبعها إعطاء البروجسترون لمدة أيام (عادة ٥ أيام). وهذه المعاملة المتتابعة للهرمونات **sequential** تحاكى لدرجة ما للتسلسل الطبيعى لإفراز هرمونات المبيض الإستيرويدية. وقد استعملت جرعة عالية من الإستيروجين ببعض التجاح كوسيلة لمنع الحمل بعد الإتصال الجنسى (**postcoital**) . وقد استعملت مادة **silastic** المشبعة بالإسترويد (**steroid - impregnated**) كوسيلة لتوفير تحرر بطئ للبروجسترون وذلك كأحد مستحضرات منع الحمل. كذلك وضعت أدوات داخل الرحم **intrauterine devices (IUD)** مشبعة بالبروجسترون وقد وجد أنها تحدث آثارا ملحوظة لمنع الحمل.

ووسائل منع الحمل التى تعطى عن طريق الفم **oral contraceptives** تزيد خطورة حدوث مرض الجلطة الدموية المسببة للإمعداد الوريدي - وذلك عن طريق زيادة حجم الجلطات داخل الأوردة والتى تتكون إستجابة لإصابة الأنسجة الطلائية البطانية أو غيرها من العوامل التى تنشط تكوين الجلطة **thrombin** . والجزء الإستروجينى فى مركبات منع الحمل التى تعطى عن طريق الفم مسئول عن هذا التأثير حيث ينقص نشاط مضاد الثرومبين (**antithrombin III**) . ويجانب هذه الخطورة فى تكوين الجلطات فى الأوردة فإن مركبات منع الحمل هذه تزيد أيضا خطورة حدوث للذبحة القلبية والسكتة الدماغية والسكتة بسبب النزيف. ومع ذلك ففى

النساء تحت عمر ٢٥ عاما فإن معدل الوفيات بسبب إستعمال مركبات لمنع الحمل المعطاة عن طريق الفم أقل من ١/؛ خطورة الوفيات المرتبطة بتعقيدات الحمل فى النساء اللاتى لا تستعملن أى طريقة لمنع الحمل .



شكل (١٠-٤): التركيب الجزيئى لبعض الإستيرويدات الشائعة الإستعمال لمنع الحمل: Ethinyl Estradiol (مركب إستروجينى) و Norethindrone (بروجسترون).

وتم تطوير مشابهات الهرمون المحرر للجونداتروبينات (GnRH) العالية النشاط لإحتمال إستعمالها لرفع الخصوبة فى الذكور والإناث - وقد وجد أن لها تأثيرات متناقضة حيث قد يكون لها تأثيرات مثبطة على وظائف النخامية والغدد الجنسية فى كلا الجنسين. وإعطاء هذه للمشابهات المنشطة بعد التبويض قد تسبب تحلل الجسم الأصفر فى النساء . وتأثيرات مشابهات GnRH هذه قد تحدث على مستوى النخامية لنقل عدد مستقبلات GnRH - وكذلك على مستوى الغدد الجنسية gonads ربما لنقل مستقبلات الجونداتروبينات .

إنهاء الحمل Pregnancy Termination: زيادة تركيزات البروجسترون فى البلازما مسئولة عن عدم التبويض أثناء الحمل حيث تعمل عن طريق التغذية للرعية السالبة على (الهيوثالامس - والنخامية) لمنع إفراز هرمون التبويض (LH) . وهذا الأثر المثبط للبروجسترون هو أساس عمل حبوب منع الحمل (oral contraceptives) التى تحتوى على مشابه للبروجسترون (analog)

مخلوق. مركب RU 486 هو إستيرويد له تجانب قوى لمستقبل البروجسترون - وهو أول عامل نشط مضاد للبروجسترون وقد استعمل بنجاح لإعاقة الحمل المبكر . أى أن RU 486 تحتل المستقبلات وتمنع البروجسترون من الإرتباط بها - لذا تفشل أى عمليات تعتمد على البروجسترون مثل المحافظة على الحمل .



الولادة Parturition

يلزم وجود جسم أصغر نشط للمحافظة على الحمل فى عديد من الثدييات (مثل الماعز والخزيرة) - وإضمحلال الجسم الأصفر فى هذه الأنواع يبدأ عملية الولادة . وفى الأنواع الأخرى التى تعتمد على المشيمة (مثل الأغنام والثدييات العليا) يضمحل الجسم الأصفر لفترة طويلة قبل الولادة - وفى هذه الأنواع يحدث نقص فى إستيرويدات معينة فى المشيمة وهذا يلعب دورا رئيسيا فى عملية الولادة. وتشترك بروسيتاجلاندينات للرحم فى بداية ولادة الجنين عن طريق التأثير على عدد من الأماكن الهدف target sites - وقد يساعد واحد أو أكثر من هرمونات نخامية الأم والجنين فى تنشيط عمليات تؤدي إلى الولادة.

التنظيم الهرموني - العصبى لعملية الولادة

Neuroendocrine Control of Parturition

١. نسبة الإستروجين / البروجسترون (E/P Ratio) : يحدث فى معظم الثدييات إنخفاض فى مستوى البروجسترون فى الدم قبل الولادة . وفى الأنواع التى تعتمد على الجسم الأصفر فى الإبقاء على الحمل يحدث ذلك بواسطة عوامل فى الرحم محلة للجسم الأصفر luteolytic factors (مثل البروستاجلاندينات فى بعض الأنواع) . وفى الأنواع الأخرى التى تعتمد على المشيمة تحدث تغيرات فى نشاط الإنزيمات التى تزيد إنتاج الإستروجين والتى تؤدي إلى إنخفاض مستويات البروجسترون . والبروجسترون له أثر مباشر على معارضة إنقباض العضلات الملساء فى الرحم الذى يحدث بواسطة الأكسينوسين أو البروستاجلاندينات . وقد اقترحت نظرية التثبيط بواسطة البروجسترون progesterone block لتوفير تفسير مناسب لآلية حماية الرحم من الإنقباض وطرده الجنين قبل الأوان - وفى هذه

النظرية فإن انخفاض مستويات البروجسترون عند الولادة هي المنشط لعملية الولادة. وعلى الرغم من أن انخفاض مستوى البروجسترون في الدم يحدث قبل الولادة في معظم الثدييات - فإن هذا لا يحدث بدرجة كافية في الإنسان والثدييات العليا primates وفي هذه الأنواع وجد بعض الباحثين نقص في "عدد مستقبلات البروجسترون" في عضلات الرحم قبل الولادة مباشرة .

وتعمل الإستروجينات على زيادة تهيج عضلة الرحم ربما عن طريق خفض جهد أغشية العضلات الملساء في الرحم - ويعارض البروجسترون أثر الإستروجين على عضلة الرحم . وفي الفأر يزداد "عدد مستقبلات الإستروجين" في الرحم عند نقص مستويات البروجسترون. ويعمل الإستروجين على زيادة إنقباض الرحم بعدة آليات: يزيد نشاط الإنزيم المخلق للبروستاجلاندين prostaglandin synthetase وتخليق البروستاجلاندينات في بطانة الرحم ؛ يزيد مستقبلات الأكسيتوسين في عضلة وبطانة الرحم ؛ يزيد إنتاج وإفراز الأكسيتوسين بواسطة للنخامية العصبية.

٢. البروستاجلاندينات Prostaglandins : يوجد دليل في كل الأنواع التي درست على أن البروستاجلاندينات تلعب دورا هاما في عملية الولادة .. حيث أن زيادة تخليق وإفراز البروستاجلاندينات تسبق عملية الولادة . وفي بعض الحيوانات الكبيرة (مثل الماعز والخنزيرة) التي تعتمد على الجسم الأصفر كمصدر للبروجسترون فإن البروستاجلاندين prostaglandin $F_{2\alpha}$ (PG $F_{2\alpha}$) المفرزة من بطانة الرحم ربما هي العامل المسبب لتحلل الجسم الأصفر وضموره (عن طريق معارضة ورود الدم إلى الجسم الأصفر) - وإنخفاض إنتاج البروجسترون من الجسم الأصفر يتبعه انقباضات الرحم والولادة . وكما سبق فإن تخليق بروجستاجلاندينات الرحم تنشط بواسطة إستروجينات المشيمة.

٣. البرولاكتين المشيمي Placental Prolactin: تزداد مستويات البرولاكتين في جنين الإنسان في المراحل المتأخرة من الحمل . ومستويات البرولاكتين مرتفعة جدا في السائل الأمنيوي amniotic fluid (المحيط بالجنين) - وقد ثبت تخليق البرولاكتين بواسطة أنسجة المشيمة الكوريونية المؤقتة choriondecidual . وهذا البرولاكتين المشيمي متشابه كيميائيا مع برولاكتين النخامية - ولذا يجب التمييز بينه وبين لاکتوجين المشيمة placental lactogen (PL) الذي يختلف عنه بدرجة كبيرة في التركيب الأولى . زيادة مستويات

البرولاكتين تتوافق مع مراحل التطور التي يحدث خلالها تغيرات رئيسية في نمو أعضاء الجنين - وقد تكون مسئولة عن زيادة نمو ونشاط قشرة أدرينال الجنين.

٤. **الأكسيتوسين Oxytocin**: الأكسيتوسين هرمون يفرز من النخامية العصبية وله تأثير مباشر على إقباض الرحم . وترصد تحركات الجنين بواسطة مستقبلات موجودة في عنق الرحم وتنقل بواسطة الأعصاب الواردة إلى الحبل الشوكي (spinal afferents) - وهذه تنشط إفراز الأكسيتوسين أثناء الولادة في الإنسان . وتردد حساسية عضلات الرحم للأكسيتوسين بواسطة الإستروجين وتنقص بواسطة البروجسترون . وفي أنثى الإنسان تزداد مستويات الأكسيتوسين (وكنذلك الإستروجين) في دم الأم مع التقدم في الحمل - لكن ليس من الواضح هل الأكسيتوسين هو العامل الذي يبدأ عملية الولادة في الإنسان أو هو فقط يسهل عملية الولادة. ومن المعروف في القار أن الإستروجين يزيد تجاذب وعدد مستقبلات الأكسيتوسين في الرحم. ولتأثير الأكسيتوسين على الرحم قد يتوسطها (بطريق غير مباشر) تنشيط إنتاج $PGF_{2\alpha}$ في بطانة عضلات الرحم - ثم تقوم $PGF_{2\alpha}$ بتنشيط الخلايا العضلية الملساء في الرحم وتؤدي إلى انقباض الرحم وطرده الجنين . وبجانب دوره في المساعدة في عملية الولادة فإن أثر الأكسيتوسين على إقباض الرحم يؤدي إلى نقص فقد الدم بعد الولادة.

٥. قشرة الأدرينال الجنينية The Fetal Adrenal Cortex: توجد

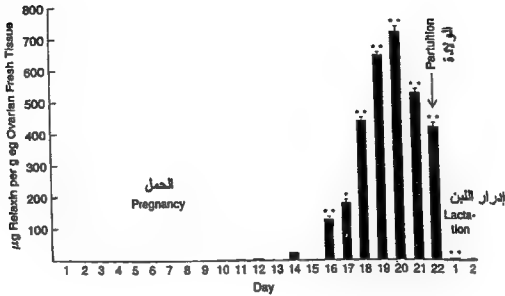
أداة قوية خصوصاً في الأغنام (وكنذلك في غيرها من الثدييات الكبيرة) على أن الولادة يبدأها تنشيط محور (للنخامية - الأدرينال) في الجنين ، حيث تزداد خلايا غدة قشرة الأدرينال في الجنين في الحجم وفي العدد . ويمكن إحداث للولادة قبل الأوان في النعجة الحامل بواسطة حقن (infusion) للهرمون المنشط لقشرة الأدرينال ACTH أو الجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids وليس الكورتيكويدات المعدنية mineralocorticoids - ويمكن منع الولادة بإزالة أدرينال أو نخامية الجنين .

وزيادة إنتاج الجلوكوكورتيكويدات في جنين الأغنام ينشط إنتاج الإستروجين من البروجسترون في المشيمة - ولذا يؤدي هذا إلى انخفاض تركيزات البروجسترون في بلازما وأنسجة الأم بجانب زيادة تركيزات الإستروجين . ولتأثير الجلوكوكورتيكويدات المفرزة من أدرينال الجنين هو تنشيط تخليق إنزيم 17 α ,20 desmolase ، 17 α -OHase في المشيمة (شكل ١٠-٣). وللتغيرات الناتجة في

نسبة الإستروجين / البروجسترون تنشط إنتاج البروستاجلاندينات أو الهرمونات المشابهة (مثل prostacyclins) فى الرحم - وكذلك يزيد عدد مستقبلات الأكيبتوسين فى الرحم .

٦. الريلاكسين Relaxin: أشار هيساو Hisaw عام ١٩٢٦ إلى أن مستخلص مائى للأجسام الصفراء المأخوذة من للخنزيرة الحامل سبب إرتخاء (relaxes) الإرتفاق العانى pubic symphysis فى خنزير غينيا Guinea pig. وقد تم تنقية المادة للنشطة فسيولوجيا وسميت ريلاكسين relaxin . وقد وجد تشابه فى التركيب بين هرمونى الريلاكسين والإتسولين ، وبجانب ذلك فإن الريلاكسين (مثل الإتسولين) يخلق كبدى هرمون prohormone فى صورة ساملة واحدة قبل تحويلها إلى هرمون مكون من سلسلتين .

وأتبقت الدراسات على عدد من الأنواع (التي تشمل الإنسان) أن الجسم الأصفر هو مصدر الريلاكسين (خلايا الجسم الأصفر الحبيبية granulosa lutein cells) . كذلك قد ينتج الريلاكسين ويخزن داخل للخلايا الحبيبية الموجودة فى بطانة الرحم فى بعض أنواع القرود (Rhesus) وفى أنثى الإنسان البالغة . وفى بعض الأنواع (مثل خنزير غينيا Guinea pig والقطة والأرنب والفرس) وجد أن الريلاكسين فى البلازما أو السرم ينتج أساسا من المشيمة أو الرحم. وتركيزات الريلاكسين فى أنسجة الجسم الأصفر وغيره من الأنسجة تصل إلى أقصاها أثناء الحمل (شكل ١٠-٥). وفى السيدة الحامل فإن تركيز الريلاكسين فى الوريد الأتى من المبيض الذى يحتوى على جسم أصفر الحمل يكون أعلى ٤ مرات عنه فى الدم السطحى أو فى وريد المبيض من الجانب الآخر contralateral. ويوجد الريلاكسين فى السرم مبكرا فى الأسبوع الرابع من الحمل ويبقى طوال فترة الحمل - ومستوياته لا يمكن تقديرها فى بلازما المرأة الغير حامل . وترتفع مستويات الريلاكسين فى البلازما إلى أقصاها قبل الولادة بفترة قصيرة فى القوارض والخنازير - -والذى يصاحبها زيادة إتساع عنق الرحم وتكوين الرباط العانى interpubic ligament . كذلك يزداد مستوى الريلاكسين فى البلازما بدرجة ملحوظة فى للمراحل الأخيرة من الحمل فى الكلاب والقرود والإنسان . وقد وجد الريلاكسين فى "خصية" الحيوان المدرع armadillos والدبوك roosters لكن لا يوجد فى الخصية أو فى الدم لعدد من ذكور الثدييات ومنها الإنسان - ودور الريلاكسين فى الذكر غير معروف أو مؤكد.



شكل (١٠-٥) مستويات هرمون الريلاكسين في مستخلصات مبيض الفئران أثناء الحمل والرضاعة.

الآثار البيولوجية للريلاكسين تصاحب الحمل والولادة . ويؤثر الريلاكسين على الإرتفاق العائلي لتحويل الأنسجة الضامة من النوع القشري إلى المنعرج إلى تركيب أكثر مرونة (flexible) - وهذه الزيادة في المرونة وتضخم قناة الولادة birth canal هامة لنجاح الولادة في عدد من الأنواع . وقد يعمل الريلاكسين في بطانة الرحم في التردد كهرمون موضعي لتنظيم تضخم وتكاثر الخلايا البطانية للطلائية في الأوعية الدموية أسفل الجنين المنغرس مباشرة - وهذه الإستجابة تسبب زيادة ورود الدم إلى الجنين . كذلك فإن الريلاكسين يثبط حركة الرحم عن طريق إرتخاء عضلات الرحم (أي يلعب دوراً في المحافظة على الحمل) . ويسبب الريلاكسين

زيادة إفراز إنزيمين أساسيين لتحلل الكولاجين وهما الإنزيم المحلل للكولاجين collagenase والعامل المنشط للبروتينوجين plasminogen activator من خلايا الأغشية الأمينية والكروينية المغلفة للجنين (in vitro) - وهذه الملاحظات تشير إلى احتمال التأثير الموضعي للريلاكسين على تحلل الكولاجين فى الأغشية الجنينية والتي تؤدي إلى تمزقها وقت الولادة . كذلك يوجد تآزر بين الريلاكسين وهرمون النمو فى تنشيط نمو الغدة الثديية . وهناك أدلة على أن الريلاكسين يلعب أدوارا عديدة فى تجهيز الأنثى للولادة وربما أدوارا أخرى لها علاقة بالحمل .

ويعمل الريلاكسين على الرحم المعامل مسبقا بالإستروجين estrogen-primed .. لكن كل من الريلاكسين أو الإستروجين غير مؤثرة فى الحيوانات المزال منها النخامية إلا فى حالة إعطاء هرمون النمو فى نفس الوقت مع الإستروجين والريلاكسين . وتعمل الإستروجينات على الإرتفاق العائى لتحويل خلايا الغضروفية إلى خلايا هادمة للغضاريف chondroclasts وخلايا العظمية إلى خلايا هادمة للعظام osteoclasts . ودور الريلاكسين هو تحرير إنزيمات الليسوزومات المحللة lysosomal hydrolases من هذه الخلايا إلى النسيج اللينى للغضروف . ويزيد الريلاكسين مستوى cyclic AMP فى الإرتفاق العائى فى الفئران حيث تعمل كرسول ثانى داخل الخلية . كذلك فإن الريلاكسين يزيد مستويات cyclic AMP فى شرائح الرحم (strips) المأخوذة من إناث الفئران المعاملة بالإستروجين - وأثر الريلاكسين على الرحم مباشر ولا يتوسطه المستقبلات الأدرينية - β (β-adrenergic receptors) التى عند تنشيطها تسبب أيضا إنبساط الرحم .

حقن الأكسيتوسين يسبب زيادة مستوى الريلاكسين فى الدم للوربدى للمبيض فى فترة الحمل المتأخرة فى الخنزيرة - وذلك عن طريق أثر الأكسيتوسين على عضلات الرحم حيث ينشط إنتاج البروستاجلاندين ($PGF_{2\alpha}$) فى الرحم . ومن المعروف أن $PGF_{2\alpha}$ تسبب الولادة فى الخنزيرة عن طريق أثرها على تحلل الجسم الأصفر - كما أن حقن $PGF_{2\alpha}$ بكمية كافية لإحداث الولادة فى الخنزيرة يزيد مستويات الريلاكسين . وحقن العامل المثبط لتخليق البروستاجلاندينات (مثل الإندوميثاسين indomethacin) قبل الولادة فى الخنزيرة يبطئ تنفق الريلاكسين (relaxin surge) لمدة أيام بعد إنهاء إعطاء العقار .

وقد وجد أن ريلاكسين الإنسان يسبب زيادة مستويات cyclic AMP فى خلايا النخامية الأمامية فى الفئران (in vitro) . ويمنع هذا الأثر للريلاكسين بواسطة

السوماتوتروفيين والدوبامين - مما يشير إلى أن الأثر يحدث في الخلايا المفترزة لهرمون النمو (somatotrophs) والبرولاكتين (lactotrophs) في النخامية الأمامية. كذلك أظهرت الدراسات أن الريلاكسين ينشط إفراز البرولاكتين من خلايا النخامية الأمامية في القار (in vitro).

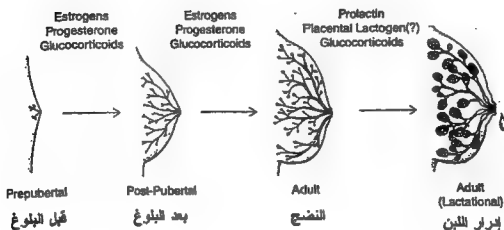
الولادة في الإنسان : نموذج بدء الولادة في الإنسان يشير إلى أن تزايد تركيز مستقبلات الأكسيتوسين في الرحم يحدث نتيجة تزايد مستويات الإستروجين أثناء الحمل. والنمو السريع للجنين قرب نهاية الحمل يسبب زيادة تمدد الرحم والذي قد يسبب أيضا زيادة مستقبلات الأكسيتوسين في الرحم قرب الولادة كما هو واضح في الفئران. وزيادة أعداد مستقبلات الأكسيتوسين يخفض مستوى العتبة threshold في الرحم إلى مستويات تسمح ببدء انقباض عضلات الرحم. وقد يرتبط الأكسيتوسين مع مستقبلات في الرحم وينشط تخليق البروستاجلاندينات - وتنشط مستقبلات الأكسيتوسين وتخليق البروستاجلاندينات قد تعمل سويا كعوامل حاسمة في بدء عملية الولادة . ولتثناء الولادة للتلقيحية توجد زيادة في مستويات الأكسيتوسين في السرى بالزما "الشريان" السرى الجنيني fetal umbilical artery بالمقارنة بالسرى - مما يدل على مرور الأكسيتوسين من الجنين في اتجاه الأم . والأكسيتوسين الناتج من الجنين قد يكون المنشط لزيادة إنتاج البروستاجلاندينات عند بدء الولادة . ونسج (الهيبوثالامس - النخامية العصبية) في الجنين والذي يؤدي إلى تنشيط إفراز الجنين وإفراز هرمونات النخامية العصبية قد يوفر للخطوات الأساسية النهائية لبدء عملية الولادة.



إفراز اللبن Lactation

نمو وتطور الغدة الثديية في أنثى الثدييات لا يبدو واضحا إلا بعد بداية دورات المبيض ovarian cycles. فعند البلوغ تحدث زيادة نمو وتفرع القنوات ducts ويحدث تطور للقصبصات lobules - ومعظم الزيادة في حجم الغدة الثديية سببه ترسيب الدهون بين القصبصات. ونمو الغدة الثديية وتطورها عند البلوغ يحدث أساسا استجابة لإستروجينات المبيض لكن تشترك أيضا هرمونات الجلوكوكورتيكويدت glucocorticoids من الأدرينال وهرمون النمو . ويبدأ نمو

الجهاز القيصمي الحويصلي lobular – alveolar system أثناء الحمل . وبجانب لزوم الإستروجينات وربما الجلوكوكورتيكويدات وهرمون النمو لإستمرار نمو القنوات اللبنية فإن البروجسترون والبرولاكتين لازمة للتطور الكامل لأجهزة القنوات (شكل ١٠-٦) . وهرمون اللاكتوجين المشيمي placental lactogen لازم للتطور الكامل للتثيين في أنثى الإنسان الحامل . ويحدث إنتاج اللبن في الغدة الثديية الناضجة قرب الولادة . والهرمونات التي تلعب دورا أساسيا في نمو الغدة الثديية وتكوين اللبن lactogenesis في بعض الأنواع هي : الإستروجينات ، البروجسترون ، الجلوكوكورتيكويدات ، هرمون النمو ، الإنسولين ، اللاكتوجين المشيمي ، الريلاكسين ، والبرولاكتين. والأهمية النسبية للدور التي تقوم بها هذه الهرمونات في الأنواع المختلفة غير معروفة بالضبط .



شكل (١٠-٦) : التنظيم الهرموني لنمو وتطور الغدة الثديية.

وتبدأ مكونات اللبن في الظهور قبل الولادة في معظم الأنواع لكن للتخليق بمعدلات عالية لا تحدث عادة إلا بعد الولادة . ويخلق اللبن داخل الخلايا المبطنية لحويصلات الغدة الثديية . واللبن مادة غذائية معقدة مكونة أساسا من سكر اللبن

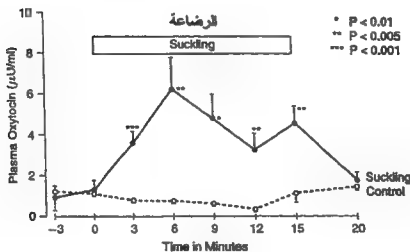
lactose ، والليبيدات ، وبروتينات اللبن (الكازين casein و بروتين مصّل اللبن أو الشرش whey) - بجانب كاتيونات وحيدة وثنائية التكافؤ (monovalent)، وكذلك أجسام مضادة immune antibodies . ويتحول الجلوكوز والجلالكتوز إلى سكر اللبن (اللاكتوز) بواسطة إنزيم lactose synthetase . كذلك تخلق أنواع من بروتينات اللبن الرئيسية (مثل الكازين) والبروتينات الغير رئيسية - وتحرر هذه البروتينات بواسطة الطرد الخلوى الحويصلى إلى تجاويف الحويصلات حيث تخزن لحين طردها بواسطة فعل هرمون الأكسيتوسين على الخلايا العضلية الطلانية myoepithelial cells المحيطة بالحويصلات.

وينظم إفراز اللبن بواسطة هرمون البرولاكتين عن طريق التأثير على مستقبلات الأغشية للبلازمية للخلايا الإفرازية فى حويصلات الغدة الثديية. وفى الأرنب تحدث زيادة فى مستقبلات البرولاكتين مترافعة مع بداية إدرار اللبن .. وتحدث فى نفس الوقت الزيادة الرئيسية فى مستويات البرولاكتين فى السيرم عند الولادة . وينشط الإستراديول عند مستقبلات البرولاكتين فى الغدة الثديية فى حين يثبط البروجسترون هذه الزيادة - والبرولاكتين كذلك يسبب تكوين المستقبلات الخاصة به . والزيادة الكبيرة فى تخليق اللبن التى تحدث بعد الولادة يمكن تفسيرها جزئياً بسبب إزالة الأثر المثبط للبروجسترون على الغدة الثديية بجانب الآثار الموجبة للبرولاكتين على تنشيط المستقبلات الخاصة به . وتنشيط إفراز البرولاكتين بواسطة الرضاعة لازم للمحافظة على تكوين اللبن بعد الولادة فى الإنسان. والأغشية البلازمية من الغدد الثديية المفترزة للبن فى الأرنب تستجيب للبرولاكتين بتحرير عامل له القدرة على تنشيط نسخ الجين الخاص بالكازين من أنوية خلايا الغدة الثديية (in vitro) - والإنسولين والجلوكوكورتيكويدات لازمة للاستجابة لهرمون البرولاكتين وذلك بقتاج m-RNA الخاص بالكازين فى الخلايا الطلانية فى الغدد الثديية للفرار . وينشط تخليق الكازين واللاكتو ألبومين α -lactalbumin بواسطة البرولاكتين ويمكن منع التخليق بالمعاملة فى نفس الوقت بالمضاد الحيوى الأكتينوميسين (actinomycin-D) .

وفى بعض أنواع الأسماك يقوم البرولاكتين بتنشيط إنزيم Na^+/K^+ -activated (ATPase) فى الكلية - وينظم إخراج الصوديوم بواسطة غدة الأنف الملحية nasal salt gland فى بعض الطيور البحرية . كذلك ينشط البرولاكتين إنتقال الصوديوم واليوناتسيوم فى نسيج الغدة الثديية عن طريق إثارة على مضخة الصوديوم والبوتاسيوم التى تقع كلية فى الأغشية القاعدية الجانبية basolateral فى الخلايا

الطلائية للغدة الثديية. وتنظيم انتقال الصوديوم عبر الخلايا الطلائية قد يكون العامل الأساسي للبرولاكتين على إنتاج اللبن بواسطة الغدة الثديية.

إفراز البرولاكتين من النخامية يثبط بواسطة الهيپوثالامس . ويفرز العامل المثبط للبرولاكتين PIF (وهو الدوبامين DA) من الهيپوثالامس إلى الجهاز الباسي للنخامية حيث ينتقل إلى خلايا lactotrophs المفرزة للبرولاكتين في الفص الأمامي. و"ينشط" إفراز البرولاكتين عند تثبيط إفراز الدوبامين من الهيپوثالامس أو تثبيط تفاعل الدوبامين مع مستقبلات خلايا lactotrophs .. ففى حين "يثبط" إفراز البرولاكتين بواسطة ergot alkaloids مثل ergocryptine وهو مؤدى agonist على مستقبلات الدوبامين . والعامل المنبه لإفراز البرولاكتين هو "انعكاس هرمونى عصبى neuroendocrine reflex" يتضمن أعصاب واردة من حلمات الثدي إلى الهيپوثالامس . وآلية الإنعكاس الهرمونى العصبى التى تحدث نتيجة الرضاعة مسنولة كذلك عن إفراز الأوكسيتوسين من للنخامية العصبية (شكل ١٠-٧). وتزداد تركيزات البرولاكتين فى الدم تدريجيا طوال فترة الحمل ربما تحت تأثير زيادة تركيزات



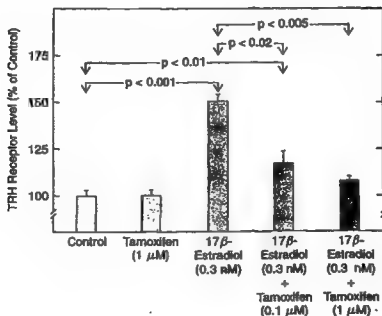
شكل (١٠-٧) : ارتفاع تركيزات الأوكسيتوسين فى البلازما أثناء الرضاعة فى أنثى الإنسان.

الإستروجينات فى المشيمة خصوصا الإستروجينات - وبالرغم من ذلك يمنع إفراز اللبن بواسطة أثر مباشر للبروجسترون على الغدة الثديية . وعند الولادة تصبح مستويات البرولاكتين فى الدم أكبر حوالى ٢٠ ضعف للمستوى الطبيعى ، لكن تبقى مستويات الهرمون مرتفعة لمدة أسبوع فقط بعد الولادة فى حالة غياب عملية الرضاعة suckling. وتبقى تركيزات البرولاكتين فى الدم عالية خلال إدرار اللبن فى النساء المرضعات (breast feeding) .. كذلك يفرز البرولاكتين أثناء كل فترة رضاعة إستجابة للمس حلمة الثدي وتنشيطها . والإستروجينات لها أثر قوى على إنتاج البرولاكتين من الخلايا المفرزة للبرولاكتين فى النخامية . فارتفاع مستويات الإستروجينات فى البلازما قبل الولادة مباشرة هامة فى تنشيط تخليق اللبن lactogenesis عن طريق تنشيط إفراز البرولاكتين . والإستروجينات تنشط إفراز البرولاكتين من خلايا lactotrophs (على الأقل فى القران) عن طريق زيادة عدد مستقبلات TRH (هرمون الهيبوثالامس المحرر للثيروترابين) الموجودة فى هذه الخلايا .. وتبطل هذه الآثار بواسطة tamoxifen وهو مضاد لمستقبل الإستروجين (شكل ١٠-٨) . ويعمل TRH على تنشيط إفراز البرولاكتين من النخامية فى بعض الثدييات.

وتفرز المشيمة كميات كبيرة من الإستروجينات والبروجسترون وهى هرمونات مثبطة لإفراز الهرمون المنبه للحويصلات (FSH) الذى ينخفض مستواه فى الدم أثناء الحمل ليصل إلى أقل مستوى قرب الولادة . وتزداد مستويات FSH فى الدم بعد الولادة لتصل إلى مستويات المرحلة الحويصلية العادية . كذلك تنخفض بشدة مستويات هرمون التبريض (LH) فى النخامية والبلازما أثناء الحمل نتيجة التثبيط الرجعى السالب لهرمونات المشيمة الإسترويدية . وتثبيط إنتاج الجوناڤوتروبينات من النخامية أثناء الحمل قد يوفر آلية للحماية حيث يمنع نضج وإفراز بويضات أخرى وبذا يحافظ على الإحتياجات الغذائية للجنين . وفى النساء الغير مرضعات تبقى تركيزات LH منخفضة أثناء النفاس المبكر early puerperium (حالة المرأة بعد الولادة) - لكن تعود للمستويات العادية للدورة فى فترة ٣ - ٥ أسابيع عند عودة تركيزات البرولاكتين إلى مستوياتها العادية المنخفضة.

وفى النساء المرضعات تنخفض تركيزات الإستراڤول فى الدم بدرجة كبيرة عنها فى النساء الغير مرضعات - ولا يحدث تطور فى حويصلات المبيض أثناء فترة إدرار اللبن طوال بقاء مستويات عالية من البرولاكتين . وآلية ومكان الفعل

المثبط للبرولاكتين على وظيفة المبيض غير معروفة . وتزداد مستويات LH والإسترايول في البلازما بعد الفطام weaning بفترة قصيرة وتزامن مع النقص في إفراز البرولاكتين مما يشير إلى عودة نشاط المبيض . وحيث أن عودة الحيض والخصوبة يحدث لها تأخير عادة في النساء المرضعات لذا فإن عملية الرضاعة قد تستعمل كوسيلة طبيعية لمنع (تأخير) الحمل . وفي المجتمعات التي تكون فيها الرضاعة هي المصدر الوحيد لتغذية الطفل فقد يستمر توقف الطمث نتيجة الرضاعة lactational amenorrhea (أو نقص الخصوبة التي تلي الولادة postpartum infertility) لمدة ٢ - ٣ سنوات . ومدة الفترة بين الولادة وبداية ظهور الدورة الحوضية في الأم تعتمد على عدد مرات وطول فترات الرضاعة . وبالرغم من أن الرضاعة تبطئ حدوث الحمل فإنها لا تقوم بذلك إلى ما لا نهاية وقد تصبح النساء حوامل قبل فطام الطفل الرضيع.



شكل (١٠-٨): تأثير الأسترايول والعامل المضاد للإستروجين (Tamoxifen) على عدد مستقبلات TRH في الغدة النخامية.

إنقطاع الطمث Menopause

بداية حدوث إنقطاع الطمث (إنقطاع الحيض) ينتج عن فقد النشاط الدورى cyclic activity للمبيض نتيجة فشل إستجابة المبيض للجوناډوتروبيات - ويعزى هذا جزئيا إلى نقص فى عدد الحويصلات المتوفرة للنمو . وتبدأ الخصوبة فى الانخفاض عند حوالى ١٠ سنوات قبل إنقطاع الطمث - وعند عمر ٥٠ عاما تنقذ معظم الحويصلات الابتدائية primary follicles . ويحدد إضمحلال الحويصلات عوامل وراثية داخلية intrinsic بدلا من تأثيرات هرمونية . وعندما تقترب المرأة من سن إنقطاع الطمث تحدث زيادة هائلة فى مستويات FSH فى السيرم بالنسبة لمستويات LH . وفى النهاية عند وصول إفراز الإستراديول إلى مستويات منخفضة تزداد تركيزات كل من FSH , LH وتبقى مرتفعة بسبب إزالة آلية التغذية الرجعية السالبة للإسترويدات المميزة للمبيض النشط . وزيادة إفراز FSH قبل إنقطاع الطمث (premenopausal) يرتبط مع النقص التدريجى لهرمون الإنهيبين inhibin الذى يقوم بتغذية رجعية سلبية على إفراز FSH من النخامية - وللقصد التدريجى لحويصلات المبيض ونضجها يسبب إنقاص إنتاج الإنهيبين (inhibin) .

وأظهرت الدراسات على الحيوانات وعلى الإنسان أن نقص نشاط المبيض هو السبب الرئيسى لنقص الخصوبة وللشيخوخة الجنسية فى الإناث عند التقدم فى العمر . وعند غياب إستروجينات المبيض من الجسم عند توقف للدورة الشهرية يظهر كما هو متوقع عدد من التغيرات الفسيولوجية . فالرحم (وهو عضو يعتمد على الإستروجين) يصغر فى الحجم وتضمر بطانة الرحم - كذلك يحدث ضمور وجفاف للمهبل . لكن هذه التغيرات يمكن علاجها بواسطة تناول الإستروجينات سواء موضعيا أو بالحقن . وتزداد خطورة تكوين جلطات فى الأوعية للتاجية (coronary thrombosis) فى النساء بعد توقف الطمث لتصل إلى مستويات من الخطورة مشابهة لتلك التى فى الرجال . وبعد توقف الطمث يحدث نقص فى سمك العظام نتيجة زيادة فقد محتوياتها من المعادن . ويمكن منع هشاشة العظام بواسطة تناول الإستروجين لكن يعتمد ذلك على عدم التأخير فى بدء تعاطى العلاج بالإستروجين البديل (replacement therapy) بعد توقف الطمث . وهذه الإستروجينات تمنع هشاشة العظام وخطورة كسر عظام الفخذ hip fracture - وكذلك تعمل على خفض خطورة أمراض القلب التاجية . ومعدل الوفيات من أمراض القلب للتاجية فى النساء فى بعض الدول أكثر

أربع مرات من مجموع معدل الوفيات الناتجة عن سرطان بطانة الرحم وسرطان الثدي لذا فإن فوائد تعاطى الإستروجين يرجح احتمالات مضار حدوث السرطان.

وإنشاء مرحلة العجز الجنسي climacterium (وهي تلك الفترة التي تسبق إنتهاء المرحلة التناسلية reproductive period) تقاسى بعض النساء فترات من الإحساس بالحرارة (تورد flushes) والتي تشمل عادة الوجه والرقبة والجزء الأعلى من الصدر .. وعادة يصاحب ذلك عرق خفيف . ويوجد ترانم بين هذا الإحساس بالحرارة والنبض الإفرازى لهرمون LH لكن لا ترتبط مع إفراز FSH أو البرولاكتين أو أمينات الكاتيكول . ولا تحدث هذه الأعراض بسبب إفراز LH نفسه حيث أنها تحدث فى النساء المزال منها للنخامية - ومن المحتمل وجود آلية أعلى عن مستوى النخامية وتتضمن إفراز GnRH.

ولا توجد علاقة بين العمر عند بداية توقف الطمث والعمر عند البلوغ - كذلك لا توجد علاقة بين عدد الأطفال المولودة أو العمر عند ولادة أول طفل وبين العمر عند توقف الطمث . لكن قد تؤثر الحالة الغذائية للفرد على بدء توقف الطمث . ويختلف متوسط العمر عند توقف الطمث فى الشعوب المختلفة : فهو ٤٩,٨ عاما فى سكان أمريكا الشمالية البيض ، ٥١,٤ عاما فى هولندا ، ٤٤ عاما أو أقل فى البنجاب وغينيا الجديدة ووسط أفريقيا - لكن العمر عند بدء توقف الطمث أخذ فى الإزدیاد.

توقف الطمث والرغبة الجنسية Menopause and Libido: يظهر

فى النساء نقص فى الرغبة الجنسية بعد توقف الطمث لكن هناك كثير من الجدل هل هذه التغيرات ذاتية أو بسبب تأثير الزوج أو المجتمع . والتغيرات فى القناة التناسلية للأثنى مثل النقص فى سمك النسيج الطلائى للمهبل أو النقص فى إفرازات المهبل نتيجة النقص فى إفراز الإستروجين من المتوقع أن تؤثر على الإستجابات الجنسية للأثنى . وتوجد نتائج متناقضة على تأثير العلاج بالإستروجين . فبعض النتائج تشير إلى أن المعاملة تنشط الرغبة الجنسية والنشاط الجسمى - لكن النتائج غير مؤكدة وليس من المعروف هل المعاملة تؤثر على الجهاز التناسلى أو تؤثر على الجهاز العصبى المركزى.

الإختلالات الهرمونية Endocrine Dysfunctions

نتيجة لتعقيد الجهاز التناسلي للأنثى ولطبيعة إنتاج وإفراز هرمونات المبيض بطريقة دورية cyclic وكذلك لأن نمو وتطور عدد من الأعضاء (خصوصا الرحم والغدد الثديية) تعتمد على إفراز هرمونات المبيض - لذا فليس من المستبعد وجود عدد كبير من الحالات المرضية التي تعزى إلى الإختلال الهرموني. وتعتمد ظروف الحمل على عدد كبير من التغيرات الهرمونية المميزة للأنثى والتي قد تعرض للخلل وتعرض حياة الجنين والأم للخطر.

١. زيادة البرولاكتين في الدم **Hyperprolactinemia**: زيادة إفراز البرولاكتين هي من أكثر الأمثلة الشائعة لزيادة إفراز هرمونات الغدة الخلفية. وهذه الزيادة تؤدي إلى زيادة إنتاج اللبن **galactorrhea** وتؤدي كذلك إلى انقطاع الطمث وعدم التبويض **anovulation** كأعراض ثانوية لزيادة إفراز البرولاكتين. وإمتلاء الثدي نتيجة زيادة تكوين اللبن ينتج عادة بسبب زيادة إفراز البرولاكتين من أورام بالغدة الخلفية **prolactinoma**. وسبب هذه الأورام غير مؤكد لكن قد ينتج عن فشل الهيپوثالامس في إفراز **PIF** (العامل المثبط لتحرر البرولاكتين) والذي يؤدي إلى زيادة عدد الخلايا المفرزة للبرولاكتين **lactotrophs** وبالتالي إلى تكوين الورم الغدي **adenoma**. وانقطاع الطمث الذي يصاحب زيادة إفراز اللبن ربما ينتج عن قيام البرولاكتين بتثبيط إفراز **GnRH** من الهيپوثالامس وبالتالي منع تنفق $-(FSH/LH)$ اللازمة للتبويض. بجانب ذلك فإن ارتفاع مستويات البرولاكتين في البلازما لها تأثير مثبط مباشر على إنتاج الإستروجينات من المبيض والمسؤل جزئيا عن توقف الطمث الذي يصاحبه. وزيادة مستويات البرولاكتين ونقص إنتاج الإستروجين يؤدي إلى زيادة إزالة المعادن من العظام وما يصاحبها من حدوث كسور في العظام. ومركب البروموكريبتين **bromocryptine** (وهو مودى **agonist** على مستقبلات الدوبامين) فعال في إعادة مستويات الإستروجين العادية وتكوين دورات حيضية ذات تبويض في معظم النساء المصابة بزيادة البرولاكتين في الدم.

٢. الهرمونات وسرطان الثدي (Breast Cancer): لوحظ لفترة

طويلة أن إزالة المبايض قد تسبب تخفيف سريع لحدة مرض سرطان الثدي المتقدم في بعض النساء النشطات جنسيا (قبل توقف الطمث) - وهذه تثبت أن بعض حالات

سرطان الثدي في الإنسان قد تعتمد على الهرمونات الجنسية الإسترويدية لإستمرار نموها . وإزالة النخامية أو الأدرينال هي طرق للحرمان من الهرمون عن طريق إستئصال مصدر الهرمون - لكن لسوء الحظ لا تستجيب كل النساء بطريقة إيجابية لهذه المعاملة . وسبب ذلك أن ٢٥ - ٣٠ % فقط من حالات سرطان الثدي في النساء معتمدة على الهرمونات (hormone - dependent) وبالتالي لها القدرة على الإستجابة للمعاملة الهرمونية - والمرضى بالسرطانات المعتمدة على الهرمونات يمكن علاجهم ومن المهم تمييزهم . وقد إتضح أن التقدير الكمي لمستقبلات الإستروجين (estrophilin) في عينة ورم مستأصل غالبا ما يوفر معلومات مفيدة لأحسن طريقة لعلاج مريضة بحالة متقدمة من سرطان الثدي . فالأورام التي تحتوي على كميات قليلة غير محصورة من مستقبلات الإستروجين نادرا ما تستجيب لإزالة الغدد الهرمونية أو غيرها من العلاج الهرموني (تناول مضادات الإستروجين مثلا) - في حين أن المرضى بسرطانات غنية بالمستقبلات غالبا ما تستفيد من المعاملات الهرمونية.

وحدوث الدورات المبيضية الطبيعية مبكرة وإستمرارها لفترة طويلة تزيد عادة فرص حدوث سرطان الثدي . وقد بينت عدة دراسات على عدد من المجتمعات ومجاميع عرقية مختلفة أن النساء اللاتي وصلن إلى البلوغ الجنسي في سن مبكرة تزداد عندهن خطورة ظهور سرطان الثدي عن تلك الإناث اللاتي وصلن إلى البلوغ في سن متأخرة . وربما توجد طرق فسيولوجية لإنقاص خطورة حدوث سرطان الثدي . فالإناث اللاتي تشتركن في نشاط رياضي منتظم في فترة الدراسة الجامعية ينخفض عندهن مدى الحياة معدل حدوث سرطان الثدي عن زميلاتهن اللاتي لا تمارسن الرياضة . ومن المعتقد أن هذا يعتمد على آليات هرمونية - فالرياضيات في كل مجاميع الأعمار تصلن إلى سن البلوغ متأخرين عن غير الرياضيات وقد ظهر في عديد من الدراسات أن النشاط الجسماني العنيف يؤدي إلى تأخير واضح في ظهور أول حيض (البلوغ الجنسي).

ولكنحين المجائر يصاحبه عديد من الأمراض لها أهمية كبيرة في النساء . والمدخنات تزداد عندهن احتمالات حدوث أمراض القلب والأوعية الدموية وهشاشة العظام ، في حين تنقص احتمالات حدوث سرطانات الثدي وبطانة الرحم . وقد افترضت آليات هرمونية (خصوصا الآثار المضادة للإستروجين antiestrogenic للتدخين في النساء) كموامل تتوسط هذه الإختلافات . وهذه الإقتراضات يؤيدها

ملاحظات في عدة دراسات بأن تدخين السجائر يصاحبه أيضا تغيرات في الخصوبة وتوقف الطمث المبكر . وآليات عمل التدخين غير واضحة . ففي أحد الدراسات وجد أن المخدرات يرتفع عندهم مستوى أندروجينات الأدرينال في الدم (مثل - DHEA sulfate و androstenedione) عنه في غير المدخنات. وتشير هذه النتائج إلى أن نقص خطورة حدوث سرطانات الثدي وبطانة الرحم المصاحبة للتدخين قد لا يتوسطها فقط انخفاض مستويات الإستروجين في الجسم (على الأقل في النساء بعد توقف الطمث) - وتثير تساؤلات عن دور الأندروجينات في آليات المرض في كبار السن . وارتفاع مستويات أندروجينات الأدرينال وعلاقتها بالتدخين في كل من الرجال والنساء تشير إلى وجوب الإهتمام بدور الأندروجينات (أو على الأقل التوازن بين الأندروجين / الإستروجين) في كبار السن.

وأظهرت الدراسات الهرمونية أن التحولات السطحية peripheral conversion للـ androstenedione إلى estrone ثم إلى estradiol هي المصدر الرئيسي للإستروجينات في الدم في النساء بعد توقف الطمث . وينشط هذا التحول بواسطة عدة عوامل خصوصا السمنة obesity - وهذه تفسر بعض الملاحظات الشائعة مثل التلازم بين السمنة وحدث سرطان الثدي .

الباب الحادى عشر

هرمونات القناة الهضمية

Gastrointestinal Hormones

أول هرمون اكتشف كان من هرمونات القناة الهضمية وهو السكرتين secretin .. وهو رسول كيميائى يفرز من النسيج الطلائى للأمعاء الدقيقة إستجابة للحامض المفرز من المعدة . والقناة الهضمية مصدر لعدد من الهرمونات ويعتبر الغشاء المخاطى المبطن للقناة الهضمية أكبر عضو هرمونى فى الجسم. معرفة الطبيعة الكيميائية لهرمونات القناة الهضمية كان صعبا ففى البداية لأن الخلايا المفرزة للهرمونات خلايا منفردة ومبعثرة خلال طلائية الأمعاء . كذلك فإن هرمونات القناة الهضمية ببنيدية ومعرضة للإنزيمات المحللة للبروتين الموجودة فى القناة الهضمية . ولهذه الأسباب فإن هرمونات القناة الهضمية كان من الصعب عزلها وبدأت دراستها متأخرة عن الهرمونات الأخرى . أول هرمون من القناة الهضمية حصل عليه فى صورة نقية هو السكرتين عام (١٩٦١) وهو هرمون تم إكتشافه عام (١٩٠٢) - وتم ذلك بواسطة على القناة الهضمية لإستخلاصها وهذه الطريقة هدمت الإنزيمات المحللة ولم تؤثر على الببتيد الهرمونى الذى لا يتأثر بالحرارة (thermostable) . وقد إستخدم ١٠,٠٠٠ أمعاء من الخنزير لإنتاج مليجرامات قليلة من السكرتين . كذلك استخدمت وسائل مناعية immunological techniques - وبهذه الطرق أمكن قياس هرمون معين وتحديد مكان إنتاجه فى الخلية .

ومن ببتييدات القناة الهضمية المعروفة تعمل أربعة منها كهرمونات ذات وظيفة محددة وهى : الجاسترين gastrin ، السكرتين sercertin ، الكوليستوكينين cholecystokinin (CCK) ، والببتيد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) . وهناك عدد آخر من الببتييدات قد ينطبق عليها صفات الهرمونات وتشبهها فى التركيب والوظيفة .

عمل هرمونات القناة الهضمية يرتبط أساسا بالهضم وحركة نواتج الغذاء فى القناة الهضمية . فهى تحرر إنزيمات ضرورية لهضم مكونات الغذاء مثل البروتين والكربوهيدرات والدهون وتحويلها إلى مركبات بسيطة مثل الأحماض الأمينية

والسكريات والأحماض الدهنية على التوالي . هرمونات القناة الهضمية أيضا تزيد نشاط الإنزيمات بواسطة تنبيه إفراز الحامض الذى يوفر درجة الحموضة (pH) المثالية لفعل الإنزيمات . كذلك تنبه إفراز أملاح الصفراء مما يوفر الوسط الذى يساعد على إستحلاب الدهون emulsification ويسبب زيادة مساحة السطح الذى يعمل عليه الإنزيم . لذا فإن الدور الأساسى لهرمونات القناة الهضمية هو تسهيل تحويل المواد الغذائية إلى صورة جزيئية تتمكن من الوصول إلى الدم .

تركيب ووظيفة القناة الهضمية

عندما يدخل الغذاء إلى الفم ويمضغ يختلط باللعاب ثم يمر إلى المريء esophagus ويدخل إلى المعدة من خلال الصمام المريئى السفلى . الغذاء المهضوم جزئيا يمر فى شكل بلعات كيموسية خلال الصمام البوابى pyloric إلى الإثنى عشر duodenum وهى الجزء الأول من الأمعاء الدقيقة . ويستمر مرور الغذاء إلى الصائم jejunum (الجزء الأوسط) ثم اللفائفى ileum (للجزء الأخير) من الأمعاء الدقيقة - ثم يدخل إلى الأمعاء الغليظة colon حيث يتجمع على شكل مكونات غذائية غير مهضومة يحدث لها نزع جزئى للماء قبل إخراجها فى صورة براز .

ويعبر الغذاء عبر القناة الهضمية بواسطة الانقباضات الدودية peristaltic contractions الحادثة نتيجة انقباضات دورية يعقبها انبساط للعضلات الطولية والدائرية التى تشكل جزءا من جدار الأمعاء . انقباض وانبساط العضلات تنظمها الأعصاب الباراسمبثوية والسمبثوية للجهاز العصبى الذاتى .

ويلعب البنكرياس دورا هاما فى وظائف القناة الهضمية حيث أن جزر لانجرهانز هى مصدر الإنسولين والجلوكاجون وهما هرمونان مهمان فى تنظيم تمثيل الكربوهيدرات . الجزء البنكرياسى الذى يقسم بالإفراز الخارجى exocrine pancreas يتكون من خلايا عنقودية (حويصلية) acinar cells وهى مصدر إنزيمات عديدة مسئولة عن هضم مكونات الغذاء التى تصل إلى الأمعاء الدقيقة - وتقوم القناة البنكرياسية بتوصيل هذه الإنزيمات المفروزة من الغدد البنكرياسية فى طريقها إلى الأمعاء الدقيقة . وهناك بعض الخلايا المبطننة للقناة تفرز بعض الماء والإليكترولويات (مثل أيونات البيكربونات) ولتلى لها دور هام فى مختلف عمليات الهضم . الحوصلة المرارية gallbladder عبارة عن عضو كمثرى الشكل يعمل كمخزن لتجميع أملاح الصفراء التى يفرزها الكبد . إنقباض العضلات الملساء فى

جدر الحوصلة المرارية يؤدي إلى طرد أملاح الصفراء إلى القناة للصقروية العامة common bile duct التي تتصل بالقناة البنكرياسية حيث يصبا إفرزهما فى الأمعاء الدقيقة . وأملاح الصفراء ضرورية لحدوث إستحلاب الدهون فى الأمعاء .

فى الفم يخضع النشأ لفعل إنزيم التيالين ptyalin والألفا أميليز α -amylase الموجودين فى اللعاب . ونظرا لأن درجة الحموضة (pH) المثالية للألفا أميليز حوالى ٦,٧ فإن فعل الإنزيم يتوقف عند الوصول إلى البيئة للحمضية المعدة . أما فى الأمعاء الدقيقة فإن الألفا أميليز المفرز من البنكرياس يعمل على عديدات السكريات polysaccharides المختلفة الموجودة فى الغذاء المهضوم جزئيا . كذلك فإن الإنزيمات الأخرى الموجودة بدخل الغشاء المخاطى لتجويف الأمعاء تحدث تحللا إضافيا للسكريات وتكوين الجلوكوز . الجلوكوز والسكريات الأخرى المداسية والخامسية تمتص بسرعة عبر جدر الإثنى عشر واللفائفى وتدخل تيار الدم .

هضم البروتين يبدأ فى المعدة حيث تقوم إنزيمات الببسين pepsins بتكسير روابط ببتيدية خاصة . ويتحرر الببسين من الخلايا الرئيسية chief cells فى جسم المعدة كبداى يسمى ببسينوجين pepsinogen الذى يتم تنشيطه بواسطة حمض الهيدروكلوريك HCl المفرز من الخلايا الجدارية parietal cells (أو المكونة للحمض oxyntic) للغدد المعدية . وينتهى فعل الببسين فى الإثنى عشر حيث يصبح الوسط قلويا بفعل العصير البنكرياسى . وفى الأمعاء الدقيقة تتكون ببتيدات أقصر بفعل الإنزيمات المجزئة للسيروتين مثل التربسين trypsin والكيموترسين chymotrypsin المفرزة من البنكرياس . الإنزيمات الأخرى مثل الكربوكسى ببتيداز carboxypeptidases البنكرياسى ، والأمينو ببتيداز aminopeptidases والداى ببتيداز dipeptidases المعوية تحلل الببتيدات القصيرة إلى أحماض أمينية حرة . وتنتقل هذه الأحماض الأمينية بواسطة النقل النشط عبر جدار الأمعاء من ناحية التجويف لتصل إلى تيار الدم .

هضم الدهون يبدأ فى الأمعاء حيث تتحرر الأحماض الدهنية بواسطة فعل إنزيم الليباز البنكرياسى pancreatic lipase على الجليسيريدات الثلاثية triglycerides فى الغذاء . هذا الإنزيم يعمل على الدهون التى توجد فى صورة مستحلب وذلك بواسطة فعل أملاح الصفراء المتحررة فى تجويف الأمعاء بعد إقباض الحوصلة المرارية . الحبيبات الميسيلية micelles الصغيرة التى تتكون من الدهون وأملاح

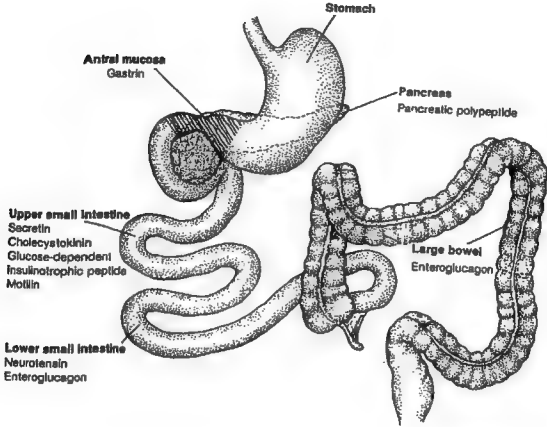
الصفراء توفر سطح التفاعل لعمل إنزيم الليباز . وتتحرر الأحماض الدهنية الحرة والجليسريدات الأحادية من الميسيلات وتدخل إلى الخلايا الطلائية المخاطية بواسطة إنتشار سلبي passive diffusion ؛ وربما برا مباشرة إلى الدم البابى أو يحدث لهما إعادة أسترة لتكوين جليسريدات ثلاثية لدخل الخلايا المخاطية وتدخل بعد ذلك إلى الليمف .

التركيب الكيميائى لهرمونات القناة الهضمية وأماكن إفرازها

تخلق هرمونات القناة الهضمية لدخل مجموعة من الخلايا تسمى الخلايا الراققة clear cells وذلك لأنها تصبغ إنتقائيا بواسطة أملاح معينة من الفضة . وتنتشر هذه الخلايا فى الخلايا المخاطية للقناة الهضمية من المعدة حتى القولون - ويشار إليها بأنها نظام هرمونى منتشر وتكون مع هرمونات البنكرياس ما يسمى بالهرمونات المعدية المعوية البنكرياسية gastroenteropancreatic hormones وهذا التوزيع المنتشر جعل من الصعب الإزالة الجراحية لأى مصدر من مصادر هذه الهرمونات كما فى حالة غدد صماء أخرى عديدة . كذلك فإن هذا الإنتشار للخلايا الهرمونية يضمن أن إفراز هرموناتها يتأثر وينظم بواسطة مكونات الغذاء فى كل أجزاء القناة الهضمية - حيث أن سطح كل خلية هرمونية يصل إلى تجويف القناة الهضمية ويوفر سطح مستقبل لتمييز نواتج الميتابوليزم . وتنتج هذه الهرمونات فى المعدة والأمعاء الدقيقة والقولون والبنكرياس - وكذلك فإن الخلايا العصبية فى الجهاز الهضمى قد تنتج هرمونات مشابهة لتلك التى تنتج من الخلايا الهرمونية (شكل ١١-١) . وقد يودى ببتييد واحد وظائق مختلفة فى أماكن مختلفة.

وإعتادا على التشابه فى التركيب فإن هرمونات القناة الهضمية توضع تحت مجموعتين رئيسيتين هما : عاقلية الجاسترين وتشمل الجاسترينات gastrins والكوليستميتوكينينات (CCK) cholecystokinins - وعاقلية السكرتين وتشمل السكرتين secretin ، الجلوكاجون glucagon ، عديد الببتييد المعوى المنشط للأوعية (VIP) vasoactive intestinal polypeptide ، والببتييد المثبط للمعدة gastric inhibitory peptide (GIP) . وقد توجد بعض هذه الهرمونات فى صور متعددة (isoforms) حيث قد يوجد بطوال مختلفة ونشاطات بيولوجية مختلفة. واحد فقط من هذه الببتييدات يعتبر الرسول الكيميائى وهو يشكل الصورة الرئيسية المخزنة داخل الحبيبات الإفرازية للخلية . للصور الجزيئية الأكبر فى الحجم عن الصورة الرئيسية

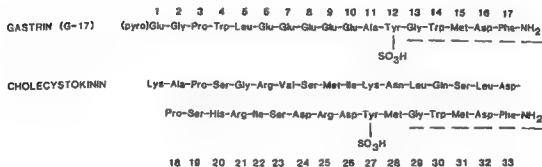
تعتبر بادئ هرموني قد تهرب وتكتشف في الدورة الدموية - أما الصصور الجزئية
الآكل في الحجم عن الصور الرئيسية فتشمل نواتج هدم الهرمون بعد عملية الإفراز .



شكل (١١-١): أماكن إنتاج هرمونات القناة الهضمية.

١. عائلة الجاسترين **Gastrin Family** : توجد سلسلة خماسية من
الاحماض الامينية عند النهاية الكربوكسيلية C-terminal لهذه المركبات ، وهذه
متماثلة في كل من الجاسترين والكوليسيستوكينين (شكل ١١-٢) . ونظرا لأن الجزء
النشط من هذه الببتيدات موجود في هذه السلسلة ذات الخمسة أحماض أمينية فإن ذلك
يفسر تداخل فعل هذه الهرمونات على الأنسجة الهدف . هذه السلسلة من الأحماض

الأمينية تسمى أيضا الجاسترين الخماسي pentagastrin الذى له نشاط بيولوجى كامل مثل الجاسترين ويستخدم فى الدراسات الفسيولوجية لتقدير فعل الهرمون . الببتيد الرباعي من النهاية الكربوكسيلية يحتوى أيضا على نشاط الجاسترين لكن بفترة تبلغ ١٠ % من قدرة الجاسترين-١٧ . الجزء عند النهاية الأمينية للجاسترين أو الكوليسيسستوكينين يؤثر على فعالية الهرمونات وقد يكون مسئول جزئيا عن الإرتباط مع الخلايا الهدف . كذلك توجد مجموعة كبريتات متصلة بالتيروسين فى المواقع ٦ ، ٧ (من ناحية النهاية الكربوكسيلية) فى كل من الجاسترين والكوليسيسستوكينين على التوالي .



شكل (١١-٢): تتصلب الأضلاع الأضلاع في هرمونى الجاسترين والكوليسيستوكينين الإنسلى (ويوضح تشابه البنية الخاضعة عند النهاية الكريوكسيلية فى كلا الهرمونين).

حوالى نصف كمية الجاسترين المعزول من مخاطية المعدة يحتوى كبريت على النيروسين - وهذه الإضافة للجاسترين لا تؤثر على ارتباطه بالمستقبل أو على نصف عمر الهرمون - بالتدمل أو على التأثير على إفراز الحامض المعدى أو على قدرة الهرمون

على تنبيه تخليق DNA في مخاطية المعدة. أما في حالة الكوليميسيتوكينين فإن التيروسين يحتوى دائما على كبريت وأن الصورة من الهرمون المحتوى على كبريت أكثر نشاطا بحوالى ١٦٠ مرة عن الصورة الغير محتوية على كبريت في الارتباط مع المستقبلات الموجودة على خلايا الحويصلات البنكرياسية acini cells وعلى إحداث إنقباض للحوصلة المرارية .

ويوجد الجاسترين بالدم في معظم الثدييات في ٣ صور جزيئية على الأقل. للصورة الكبيرة جدا macromolecular form (مكون I) معظمها لا تمر إلى الدم لكن توجد كبدائى تخليقى مبكر داخل الخلية لولحد أو أكثر من الجاستريندات . وهذا المكون I يعتبر (بائى البائى) لهرمون الجاسترين preprogastrin ؛ وينتج عنه الجاسترين - ٣٤ (الجاسترين الكبير المكون II) والذي قد يكون فعالا فى بعض الخلايا كهرمون أو يقوم بدور جاسترين أولى progastrin . المكون III أو الجاسترين-١٧ وهو الصورة الفسيولوجية للهرمون المفرز من بعض الخلايا ؛ ثم المكون IV وهو الجاسترين الصغير mini-gastrin الذى يحتوى على ١٤ حمض أمينى ويعتبر كنتاج هدم للمكون III خارج الخلية . جاسترين-١٤ وجاسترين-١٧ لهم نصف عمر فى الدم حوالى ٢ - ٣ دقائق فى حين أن جاسترين-٣٤ نصف عمره ١٥ دقيقة .

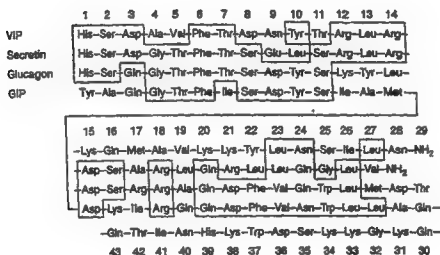
٢. عائلة السكرتين Secretin Family : السكرتين مشابه للجلوكاغون

فى التركيب حيث أن ١٤ من الـ ٢٧ حمض أمينى الموجودة فى السكرتين مشابهة للموجودة فى الجلوكاغون الذى يحتوى على ٢٩ حمض أمينى . الجلوكاغون يوجد فى الأمعاء الدقيقة لكن أهمية هذا الجلوكاغون المعوى enteroglucagon غير مؤكدة . معظم الأحماض الأمينية الموجودة فى كل من هذه الببتيدات ضرورية للفصل البيولوجى على الأنسجة الهدف . الـ GIP والـ VIP تحتوى على العديد من الأحماض الأمينية مشابهة للموجودة فى الجلوكاغون والسكرتين (شكل ١١-٣) . هرمونات عائلة السكرتين ينقصها التحديد الدقيق لمكان عمل الهرمون .

٣. هرمونات أخرى : الهرمونات الأخرى الموجودة بالقناة الهضمية تشمل

الموتيلين motilin ، السوماتوستاتين somatostatin ، المادة P (substance P)، النيوروتنسين neurotensin ، والببتيد المشجع لإفراز الجاسترين-gastrin releasing peptide . تركيب هذه الببتيدات معروف ولا يوجد تشابه تركيبى بينها،

أو بينها وبين هرمونات الجهاز الهضمي الأخرى (جدول ١١-١). وتوجد هذه الببتيدات في الخلايا الطلائية المخاطية للأمعاء. وتوجد ببتيديات أخرى فعالة فسيولوجيا (ربما كهرمونات) في القناة الهضمية مثل: الكيمودين chymodinin، البيلوجاسترون bulbogastron، النيوروجاسترون urogastron، الجلوكاجون المعوي enteroglucagon، الليليكينين villikin، الببتيد المماثل للكالميتونين (calcitonin)، الإنكفالينات enkephalins وربما إندورفينات أخرى.



شكل (١١-٣): تسلسل الأحماض الأمينية لببتيديات عائلة المسكرتين فسي الخنزير (المساحة المحاطة بخطوط تدل على تشابه تسلسل الأحماض الأمينية بين هذه الببتيديات).

الوظائف البيولوجية لهرمونات القناة الهضمية

الدور الرئيسي لهرمونات القناة الهضمية هو تنبيه إفراز الإنزيمات الضرورية لتحليل الغذاء إلى الصورة الجزيئية البسيطة التي يمكنها عبور النسيج الطلائي المبطن لتجفيف الأمعاء إلى تيار الدم. هرمونات القناة الهضمية أيضا تنبه إفراز الحامض أو القلوي لتوفير درجة الحموضة (pH) المثلى اللازمة لنشاط الإنزيمات. وعن طريق

تأثيرها على العضلات الملساء فإن هرمونات القناة الهضمية تحرك الغذاء وتدفعه إلى نهاية القناة الهضمية حتى القولون . كما تقوم بتنشيط إفراز هرمونات جزر البنكرياس التي تساعد على إستفادة خلايا الجسم من المواد الممتلة بعد وصولها إلى ثبار السدم . كذلك فإن هرمونات القناة الهضمية يمكن أن تعطى إشارات الشبع satiety signals إلى المخ وتؤثر على سلوك تناول الغذاء .

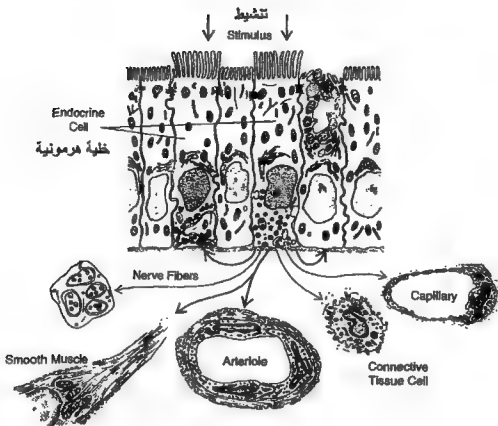
Hormone	
Substance P	Arg-Pro-Lys-Pro-Gln-Gln-Phe-Phe-Gly-Leu-Met-NH ₂
Somatostatin	<div style="text-align: center;"> </div> Ala-Gly-Cys-Lys-Asn-Phe-Phe-Trp-Lys-Thr-Phe-Thr-Ser-Cys
Motilin	Phe-Val-Pro-Ile-Phe-Thr-Tyr-Gly-Glu-Leu-Glu-Arg-Met-Glu-Gly-Lys-Glu-Arg-Asn-Lys-Gly-Glu
Neurotensin	(pyro)Glu-Leu-Tyr-Glu-Asn-Lys-Pro-Arg-Arg-Pro-Tyr-Ile-Leu

جدول (١١-١) : بعض الهرمونات المحتملة في القناة الهضمية.

هرمونات القناة الهضمية لكل منها عدد كبير من الآثار البيولوجية المعروفة والتي ليس من المؤكد أهميتها الفسيولوجية . ونظرا لأن كثيرا من هذه الهرمونات متشابهة في التركيب فإنها تظهر أفعالا متداخلة عند دراستها تجريبيا . فالجاسترين والكلويسستوكينين متشابهان جزئيا في التركيب وكل منها ينشط إفراز الحامض المعدى والإنزيمات البنكرياسية . والألور الفسيولوجية للمعروفة لهرمونات القناة الهضمية موضحة في (جدول ١١-٢) - وإفراز أى منها يكون إستجابة لمنشط كيميائى مثل أيونات الهيدروجين ، وبعض الأحماض الأمينية ، والأحماض الدهنية الحرة ، والسكريات . ومن المعتقد وجود مستقبلات على أسطح الخلايا المفردة للهرمون والتي تكون على إتصال مباشر مع تجويف للقناة الهضمية (شكل ١١-٤).

جدول (١١-٢): ملخص الأدوار الفسيولوجية لهرمونات القناة الهضمية

الهرمون	الأدوار الفسيولوجية
الجابسترين Gastrin	تنشيط إفراز حامض المعدة ، تنشيط إفراز الببسين ، نمو القناة الهضمية ، تنشيط حركة المعدة .
السكترتين Secretin	تنشيط إفراز البيكربونات من البنكرياس ، زيادة قدرة CCK على تنشيط إفراز إنزيمات البنكرياس .
الكوليسيستوكينين CCK	زيادة إفقباض الحوصلة الصفراوية ، تنشيط إفراز إنزيمات البنكرياس ، تثبيط تفرغ المعدة ، تنبيه نمو أجزاء البنكرياس خارجية الإفراز .
الببتيد المثبط للمعدة GIP	يثبط إفراز حامض المعدة ، ينشط إفراز الإنسولين .
الببتيد المعوي المنشط للأوعية VIP	يسبب ارتخاء الأوعية الدموية وكذلك العضلات الملساء ، يزيد الإفراز المعوي ومرور الدم إلى الأمعاء .
المادة P (Substance P)	تعديل حركة القناة الهضمية والإفرازات المخاطية منها .
السوماتوستاتين (SS)	يثبط إفراز الجابسترين والحامض من المعدة .
الببتيد المفرز للجابسترين GRP	ينبه إفراز الجابسترين ، ينبه إفراز إنزيمات البنكرياس ، ينبه إفقباض الحوصلة المرارية ، ينبه حركة القناة الهضمية ، يثبط إفراز الحامض المعدى .
الموتلين Motilin	زيادة حركة القناة الهضمية .
الكيمودينين البليوجاسترون	ينبه إفراز الكيموترسين في المصير البنكرياسي .
الغوروجاسترون	يثبط إفراز الحامض المعدى .
الفيليكينين	يثبط إفراز التهامض المعدى ، يساعد على إلتئام القرحات ulcers في القناة الهضمية .
الإكتفاين	ينبه حركة الضمات ومرور للهيف .
النيوروتسين	منظم عصبي ، ينشط أو يثبط إفراز الحامض المعدى .
الهستامين	منظم عصبي ، ينظم مرور الغذاء وإنتقاله على إمتداد القناة الهضمية .
البروستاجلاندينات	زيادة إفراز الحامض المعدى من الخلايا الجدارية .
	زيادة إنتاج المواد المخاطية في المعدة .



شكل (١١-٤): الأفعال المحتملة للخلايا الهرمونية بالأمعاء [التنبيه الحادث في تجويف الأمعاء يعمل على المستقبلات في الحافة المشرشرة للغشاء الخلوي مؤدياً لإفراز الهرمونات عن طريق الطرد الخلوي. الهرمونات الببتيدية المفرزة ربما تحدث تأثيرها على: (أ) الخلايا الطلائية المجاورة، الألياف العصبية، الخلايا العصبية، العضلات الملساء، وخلايا الأنسجة الضامة؛ (ب) خلايا الكائن الحى كلها عقب مرورها للدورة الدموية].

(شكل ١١-٥). وقد تحدث زيادة في إفراز الجاسترين عند وجود أورام في خلايا G بنهاية المعدة، الأمر الذي قد يؤدي إلى حدوث قرحات شديدة في المعدة أو الإثني عشر.

٢. **السكترتين Secretin** : يفرز السكترتين أساسا من الإثني عشر للأمعاء الدقيقة ويوجد بأعلى تركيز في خلايا (S) التي توجد بين خملات وطلائحة الأمعاء . ونصف العمر البيولوجي للهرمون في الدم ٥ دقائق. وينشط إفراز السكترتين من الإثني عشر نتيجة وصول "حامض الهيدروكلوريك" في الغذاء الآتي من المعدة ، وكذلك بواسطة "تواتج هضم البروتين" .

الأثر الفسيولوجي الرئيسي للسكترتين هو : تنشيط إفراز البيكربونات من البنكرياس ليعادل الحامض الآتي مع الغذاء من المعدة إلى الأمعاء ويوفر وسط له درجة حموضة (pH) مناسبة لهضم الغذاء بواسطة الإنزيمات المفرزة من البنكرياس ؛ يقوى فعل الكوليسستوكينين في تنشيط إفراز الإنزيمات الهاضمة من البنكرياس ؛ ويسبب انقباض الصمام البوابي بين المعدة والإثني عشر .

٣. **الكوليسستوكينين Cholecystokinin (CCK)** : فيما مضى كان من المعتقد وجود هرمون سمي كوليسستوكينين (CCK) لأنه يحدث انقباض الحوصلة المرارية ، وبوجود هرمون آخر سمي البنكريوزيمين **pancreozymin (PZ)** لأنه يزيد إفراز العصير البنكرياسي الغني بالإنزيمات . وقد اتضح الآن أن هرمونا واحدا تفرزه خلايا مخاطية الإثني عشر يقوم بكل النشاطين - ولذلك سمي الهرمون (CCK - PZ) والإسم الشائع الآن هو CCK . ويوجد هذا الهرمون كذلك في الخلايا العصبية في الأمعاء الدقيقة والقولون وفي الخلايا العصبية في المخ . ويحتوي الهرمون غالبا على ٣٣ حمض أميني (شكل ١١-٢) .. لكن يوجد في صور عديدة أخرى - والبيبتيدات الصغيرة من الهرمون قد تعمل كناقل عصبي في الأنسجة العصبية . ونصف العمر البيولوجي للهرمون في الدم حوالي ٥ دقائق .

والوظائف البيولوجية لهرمون الكوليسستوكينين تلخص في : إحداث انقباض الحوصلة الصفراوية وتفرغ الصفراء في الإثني عشر ؛ تنشيط إفراز العصير البنكرياسي المحتوي على الإنزيمات ؛ يثبط تفرغ المعدة وينشط حركة الأمعاء ؛ ينشط نمو لجزء البنكرياس خارجة الإفراز ؛ يزيد فعل السكترتين في إنتاج العصير

البانكرياسى القلوى .. ويتعاون مع السكرتين فى زيادة إنباض الصمام البوابى وبذا يمنع رجوع محتويات الإثنى عشر إلى المعدة ؛ ينبئة الشعور بالشبع؛ الكوليسستوكينين والجامستين ينبها إفراز الجلوكاجون بعد التغذية على بروتين .

ويزيد إفراز الكوليسستوكينين نتيجة إحتكاك مخاطية الأمعاء مع نواتج السهضم خاصة الليبتيدات والأحماض الأمينية .. والأحماض الدهنية التى تحتوى على أكثر من ١٠ ذرات كربون.

٤. الببتيد المثبط للمعدة (GIP) Gastric Inhibitory Peptide :

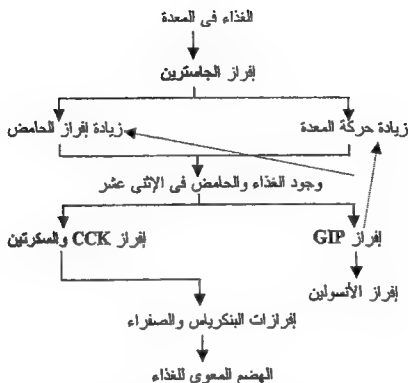
هذا الببتيد يحتوى على ٤٣ حمض أمينى وينتج بواسطة خلايا K من مخاطية الإثنى عشر والصائم - وسبب هذه التسمية أنه يثبط إفراز الحامض من المعدة ويثبط حركة المعدة . وينشط إفرازه بوجود الجلوكوز والدهون فى الإثنى عشر - وتأثير إعطاء الجلوكوز عن طريق الفم أقوى بكثير عن تأثيره عن طريق الحقن فى الوريد . ويرتفع مستوى الهرمون بشدة بعد تناول الغذاء ، وينشط إفراز الإنسولين فى حالة ارتفاع مستويات جلوكوز الدم - لذا أعطى له إسم آخر هو "الببتيد المنبه للإنسولين المعتمد على الجلوكوز "glucose-dependent insulintropic peptide" .

٥. الببتيد المعوى المنشط للأوعية Vasoactive Intestinal

Peptide (VIP) : يحتوى على ٢٨ حمض أمينى (شكل ١١-٣) والجزئ للكامل

لازم للنشاط البيولوجى . وتنتشر الخلايا المفرزة للهرمون خلال القناة الهضمية كلها من البلعوم حتى القولون فى الثدييات والدولجن لكن أكبر عدد من هذه الخلايا المفرزة يوجد فى الأمعاء الدقيقة (الصائم واللفائفى) والقولون . ونصف العمر البيولوجى للهرمون فى الدم حوالى ٢ دقيقة.

ومن آثاره البيولوجية : ينشط بفاعلية الإفراز المعوى للإلكتروليتات وبالتالي للماء (لوحظ وجود لورام مفرزة لـ VIP فى بعض المرضى بالإسهال الشديد) ؛ بسبب ارتخاء dilation الأوعية الدموية السطحية (سمى VIP بسبب دوره القوى فى ارتخاء الأوعية الدموية وارتخاء عدد من العضلات للمعاء ومعارضة فعل عدد من المركبات المسببة لإقباضها) ؛ تثبيط الإفراز الحامضى للمعدة (يثبط الأثر المنبه للهستامين والبنيتاجاسترين على إفراز الحامض) . ويوجد VIP أيضا فى المخ والجهاز العصبى الذاتى فى نفس الخلايا العصبية المفرزة للأمينيل كولين - وهو يقوى فعل الأسيتيل كولين على اللغد للعباية .



شكل (١١-٦): رسم توضيحي يبين تكامل فعل هرمونات الجاسترين ، CCK ، السكرتين ، و GIP في تسهيل عمليات الهضم والاستفادة من الغذاء الممتص (الخط المستمر تنبيهه ، الخط المتقطع تثبيط).

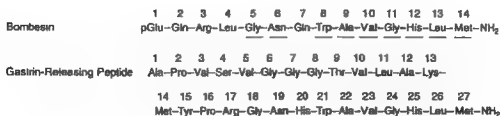
٦. المادة P (Substance P) : تتكون من ١١ حمض أميني (جسول ١١-١) وتوجد في الخلايا الهرمونية للقناة الهضمية - وهي تزيد حركة الأمعاء الدقيقة . وتوجد كذلك في الجهاز العصبي المركزي ولها علاقة وثيقة بالشعور بالألم وتشارك هذه الخاصية مع الإندورفين .

٧. السوماتوستاتين (SS) Somatostatin : هو الهرمون المثبط لإفراز هرمون النمو والذي عزل أولاً من الهيبوثالامس - ويفرز في الدم من خلايا D بجزر البنكرياس ومن خلايا D في مخاطية القناة الهضمية . ويوجد في الأنسجة في صورتين SS-14 (جسول ١١-١) ، SS-28 وكلاهما يفرز في الدم .

والسوماتوستاتين يثبط إفراز الجاسترين ، VIP ، GIP ، السكرتين ، والموتلين . وينشط إفراز السوماتوستاتين بوجود الحامض في المعدة وهو يعمل عن طريق التأثير على الخلايا المجاورة (paracrine) من خلال العصير المعدى ليتوسط تثبيط إفراز الجاسترين بواسطة الحامض . هو أيضا يثبط : إفراز إنزيمات البنكرياس وإفراز الحامض المعدى وحركة المعدة ، ويثبط عمليات الهضم عموما .

٨. الببتيد المفرز للجاسترين Gastrin-Releasing Peptide (GRP)

(GRP) : البوميسين bombesin عبارة عن ببتيد يحتوى على ١٤ حمض أميني عزل من جلد الضفادع (شكل ١١-٧) ، ثم عزل بعد ذلك مركب (مشابه في نشاطه للبوميسين) من مخ الثدييات وقتاتها للهضمية . ويعمل البوميسين عن طريق المخ ليثبط إفراز الحامض في المعدة . وقد عزل من أمعاء الخنزير مركب يحتوى على ٢٧ حمض أميني سمي بالببتيد المفرز للجاسترين (GRP) يوجد في نهايته الكربوكسيلية سلسلة ببتيدية تحتوى على ١٠ أحماض أمينية مشابهة للنهاية للكربوكسيلية لبوميسين جلد الضفادع ما عدا الحامض رقم ٧ (شكل ١١-٧) . وهذا الجزء يقوم بكل النشاط البيولوجي مما يدل على أن أثر البوميسين على الثدييات يحدث من خلال مستقبلات GRP . ونظرا لأن الببتيد المفرز للجاسترين (GRP) والبوميسين متشابهين تركيبيا ولهما نشاط بيولوجي متماثل فيمكن القول أن GRP والتدبيات يعادل بوميسين الضفادع . ويمكن تلخيص الوظائف البيولوجية لـ GRP في أنه يسبب : تنبيه إفراز الجاسترين ؛ تنبيه إفراز إنزيمات البنكرياس ؛ تنبيه إفراز الحوصلة الصفراوية ؛ وتثبيط إفراز الحامض المعدى .



شكل(١١-٧) : التركيب الأولي للبوميسين والببتيد المفرز للجاسترين (GRP).

٩. **الموتلين Motilin** : عبارة عن ببتيد يحتوى على ٢٢ حمض أميني (جدول ١١-١) ويفرز من خلايا هرمونية خاصة موجودة في الغشاء المخاطي للثدي عشر والصائم ، ويوجد الهرمون في الدم حتى في حالة الصيام . وسمى الهرمون بهذا الاسم لقدرته على تنبيه حركة المعدة وتفرغ الكتلة الغذائية في الأمعاء الدقيقة . والموتلين ينظم الإنقباضات الحادثة دوريا كل ساعتين عقب تناول الغذاء والتي تعمل على تفرغ الأمعاء من البقايا الغذائية . وتبدأ كل دورة من المعدة وتنتشر لأعلى خلال الأمعاء بالتوافق مع أعلى مستوى لتركيز الموتلين في الدم . وينشط إفراز الموتلين ربما إستجابة لزيادة القلوية في الإثني عشر.

وقد يقل إفراز الموتلين في الأفراد المسنين . ويؤدي ذلك إلى قلة نشاط الأمعاء وزيادة نمو البكتريا في تجويف الأمعاء ، والذي قد يؤدي إلى هدم الغشاء المخاطي ونقص في الإمتصاص .

هرمونات أخرى في القناة الهضمية

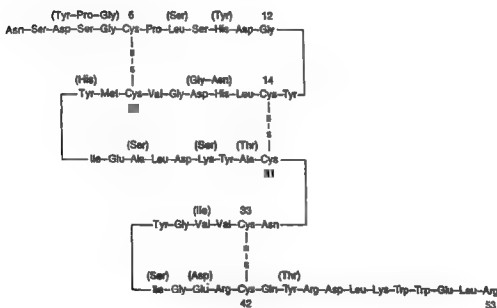
هناك عدد آخر من الببتيدات النشطة بيولوجيا والمنتشرة خلال مخاطية القناة الهضمية ويمكن اعتبارها مؤهلة كهرمونات . وإذا أخذنا في الإعتبار الحجم الكبير للقناة الهضمية فليس من المستبعد وجود عدد من الهرمونات منتشرة خلال هذا العضو المعقد - وأهم هذه الببتيدات :

(١) **الكيمودينين Chymodinin** : ببتيد فعال بيولوجيا عزل من مستخلصات إثني عشر الخنازير - وزنه الجزيئي نحو ٥,٠٠٠ وتركيبه الأولى غير معروف. وهو ينبه إفراز العصير البنكرياسي الغني بالكيموتريسين بدون للتأثير على إفراز إنزيمات البنكرياس الأخرى. وهذا للتأثير يحدث مواء على الحيوان، أو في النسيج المعزول (in vitro) مما يدل على أن الببتيد يؤثر مباشرة على البنكرياس.

(٢) **البيلوجاسترون Bulbogastron** : زيادة حموضة بصيلة الإثني عشر (مكان في الإثني عشر مجاور مباشرة للصمام البوابي للمعدة) يثبط إفراز حامض المعدة إستجابة لتناول الغذاء وهذا التأثير لا يتم من خلال العصب الحائر vagus. كذلك فإن حقن مستخلصات بصيلة الإثني عشر تثبط إفراز الحامض. ويعمل البيلوجاسترون مع السكرتين و-GIP على توفير آلية لتنظيم (تنشيط) الإفرازات الحامضية المعدية (شكل ١١-٥). التركيب الكيميائي لهذا العامل غير معروف.

(٣) اليوروجاسترون Urogastrone : عزل لأول مرة من البول ووجد

أنه يساعد فى الالتئام القرح ulcers . تنقية مستخلص البول أدى إلى عزل مركبين بيتا (β) و جاما (γ) يوروجاسترون وهما مختلفان تركيبيا لكن متشابهان فى الفعل البيولوجى . البيتتا يوروجاسترون يتكون من سلسلة ببتيدية تحتوى على ٥٣ حمض أمينى ويدخلها ٣ روابط كبريتية ، فى حين أن الجاما جاسترون ينقصه الأرجينين عند الكربوكسيل النهائية . واليوروجاسترون يشبه بدرجة ملحوظة عمل نمو البشرة (EGF) epidermal growth factor فى القران (شكل ١١-٨) . وعامل نمو البشرة له نشاط قوى على إتقسام الخلايا الطلائية ويمثله فى ذلك اليوروجاسترون - كذلك فإن كلا المركبين لهما فعل قوى على تثبيط إفراز الحامض المعدى فى عدد من الحيوانات . ويعتبر اليوروجاسترون هو الهرمون الأسمى المعادل لعامل نمو البشرة فى القران .



شكل (١١-٨): تسلسل الأحماض الأمينية فى البيتايوروجاسترون الأسمى (الإختلافات فى الأحماض الأمينية بينه وبين عامل نمو البشرة فى القران mEGF موضحة بين أقواس).

(٤) **جلوكاجون القناة الهضمية Enteroglucagon** : يستخلص من الجزء السفلى في الأمعاء الدقيقة ومن الأمعاء الغليظة (شكل ١١-١) وتركيبه قريب من الجلوكاجون البنكرياسي . وتختلف خواص جلوكاجون الأمعاء عن جلوكاجون البنكرياس في أن : هرمون الأمعاء لا ينشط تحرر الجلوكوز من الكبد؛ ينشط إفراز هرمون الأمعاء بتناول الدهون والجلوكوز في الغذاء .. في حين أن هاتين المادتين تثببط إفراز هرمون البنكرياس . ويزداد إفراز جلوكاجون الأمعاء بسرعة بعد تناول الغذاء وتستمر الزيادة لعدة ساعات . هرمون الجلوكاجون المعوي قد يكون عامل نمو للغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة.

(٥) **الفيليكينين Villikin** : الخلايا (villi) عبارة عن تركيبات (مشابهة للأصابع) مميزة للخلايا الطلائية للأمعاء الدقيقة - ونقوم بعدد من الحركات الخاصة الانتقاضية والانبساطية والبندولية . وتحرك كل خملة مستقلة وغير معتمدة على جيرانها وتسبب هذه الحركات زيادة سرعة مرور الليمف داخل الخلايا . وحركة الخلايا تتأثر بالتثبيط الميكانيكي والكيميائي والعصبي وكذلك بواسطة مستخلصات مخاطية الأمعاء . وقد إتضح أن الكتلة الغذائية الهضمية تتجمع إفراز مادة تدخل تيار الدم وتثبيط حركة الخلايا - واستخلصت هذه المادة من خلايا الأمعاء وسميت بالفيليكينين لتصف أثرها الفسيولوجي . ووجد أقصى تركيز لهذه المادة في مخاطية الإثني عشر - ويزداد نشاطها في بول الإنسان عقب تناول الغذاء ، وبعد إضافة الحامض في الإثني عشر .

(٦) **الإنتكفالينات Enkephalins** : هي أصغر مركبات الإنورفينات endorphins (المعروفة باسم الببتيدات الأفيونية opiate peptides) ، والتي تلعب دورا مهما في وظائف الجهاز العصبي المركزي . كذلك وجدت المستقبلات الأفيونية والإنتكفالينات في الخلايا الهرمونية وفي أعصاب القناة الهضمية . ومن آثار الببتيدات الأفيونية : تثبيط حركة (انقباضات) الأمعاء الخلفية عن طريق تثبيط إفراز الناقل العصبي أسيتيل كولين ؛ تثبيط إفراز البيكربونات والإنزيمات من البنكرياس ؛ تثبيط ورود الدم إلى القناة الهضمية .

والإنتكفالينات قد تنشط إفراز الحامض المعدي في الكلب أو من خلايا معزولة من معدة الفئران - ولذا يقوم مركب naloxone (مضاد للمستقبلات الأفيونية) بتثبيط إفراز حامض المعدة الذي يحدث إستجابة للتغذية في الإنسان . ورغم

ذلك فإن المورفين وبعض الببتيدات الأفيونية تثبط إفراز حامض المعدة - مما يدل على وجود كل من المستقبلات الأفيونية "المنشطة والمثبطة" في المعدة . أى إن الإندورفينات قد تقوم بدور المعدل العصبى neuromodulator لتأثير الجهاز العصبى الذاتى على حركة وإفراز القناة الهضمية .

(٧) **النيوروتنسين (NT) Neurotensin** : ببتيد مكون من ١٣ حمض أمينى عزل من هيوثالامس الأبقار ووجد بعد ذلك فى القناة الهضمية (جدول ١١-١) . ويوجد النيوروتنسين فى خلايا (N) فى مخاطية الأمعاء النهائية ileum فى الثدييات والطيور (شكل ١١-١) . الخلايا المفردة للنيوروتنسين توجد فى التثنية العلوية للخمالت وتتصل بتجويف الأمعاء عن طريق الخمالت الدقيقة، وهى حساسة للتغيرات فى تجويف الأمعاء.

ويفرز النيوروتنسين فى الدم بعد تناول الغذاء وتتناسب الكمية المفرزة مع حجم الوجبة . ووظيفة الهرمون هي تنظيم مرور الغذاء من المعدة وإنتقاله إلى الأمعاء الدقيقة - وبالتالي يمنع تخمة الجهاز الهضمى حتى يتم وظائف الحركة والإفراز والهضم بكفاءة .

(٨) **الببتيد "واى واى" والببتيد العصبى "واى YY Peptide (PYY) and Neuropeptide Y (NPY)** : يعتبر الببتيد "واى واى" والببتيد العصبى "واى" والببتيد البنكرياسى pancreatic peptide (PP) ثلاثة أعضاء من عائلة الببتيدات المنظمة التى تظهر تماثل كبير فى تتابع الأحماض الأمينية بجزئاتها . ويوجد PYY فى الخلايا الهرمونية فى مخاطية الأمعاء الدقيقة لأنواع مختلفة من الحيوانات - وتكثر فى نهاية الأمعاء الدقيقة والقولون والمستقيم وتقل فى الإثني عشر والمعى المتوسط . للببتيد واى واى هرمون معوى يفرز فى الدم إستجابة للتغذية أو بعد إضافة حامض الأوليك (oleic) إلى الأمعاء . وعلى العكس فإن الببتيد العصبى واى (NPY) يعتبر هرمون عصبى - والأعصاب المفرزة له توجد على امتداد القناة الهضمية وكبر أعدادها توجد فى بداية الأمعاء الدقيقة وخاصة فى الطبقة تحت المخاطية.

مركبات الـ PYY و NPY لها دور مثبط قوى ضد الإفراز من الأمعاء الدقيقة. فهما يشتركان فى تنظيم إفراز السوائل والإليكتروليتات ، وحركة الأمعاء

وسريان الدم في الأمعاء . ومستقبلات هذه المركبات في الأمعاء يعتقد بأن لها دور فعال في علاج الإمهال.

دور الجهاز العصبي الذاتي في تنظيم وظيفة القناة الهضمية

رغم أن الهرمونات تلعب دورا رئيسيا في تنظيم وظائف القناة الهضمية فإن الجهاز العصبي الذاتي يلعب دورا مشابها سواء بالعمل بمفرده أو بالتعاون مع الأجهزة الأخرى . وبذلك فإن الهرمونات والأعصاب تتحكم في نقل وسريان المواد عبر الطبقة المخاطية وكذلك في تحريك الكتلة الغذائية خلال تجويف الأمعاء.

المرحلة الأولى لتحكم الأعصاب في وظائف القناة الهضمية تنظم مركزيا بواسطة توقع الغذاء "anticipation" وهي مرحلة عصبية أساسا (مرحلة مخية cephalic phase) . بعد ذلك تنشط الآليات العصبية والهرمونية الموضوعية داخل القناة الهضمية عن طريق منبهات ميكانيكية وكيميائية مستمدة من مكونات الغذاء المبتلع . المعدة والأمعاء يمولان بغزارة بالأعصاب الداخلية (intrinsic) والخارجية. الأعصاب الداخلية تكون ضفائر plexuses مختلفة تقع بين طبقات العضلات الملساء الطولية والعرضية للقناة الهضمية وكذلك أسفل للطبقة العضلية تحت المخاطية - وتمول هذه الضفائر بأعصاب خارجية قادمة أساسا من العصب الحائر vagus . محاور الخلايا العصبية لدخل هذه الضفائر تتشابك عصبيا مع الأبواب العضلية وغدد القناة الهضمية . وتقوم إفرازات خلايا الأعصاب الباراسمبثاوية الكولينرجية (الأسيتيل كولين) والسம்பثاوية الأدرينرجية (النورإينفرين) بالتأثير على حركة ونشاط العضلات الملساء والغدد المخاطية - فمثلا الإسميتيل كولين يعتبر منشط قوى لإفراز حامض المعدة . وتحتوى الأعصاب الداخلية للقناة الهضمية على عدد من الهرمونات العصبية مثل VIP و substance P وهرمون الموماتوستاتين .

آليات عمل هرمونات القناة الهضمية (Mechanisms of Action)

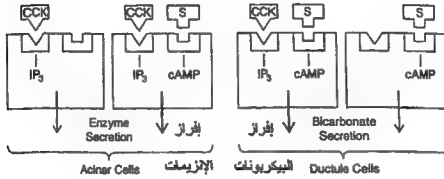
هرمونات القناة الهضمية كما هو الحال في الهرمونات البيبتيدية الأخرى تتفاعل مع مستقبلات خاصة على الغشاء الخلوى لتنبه أو تثبط إنتاج رسول ثانى . فمثلا الهرمونات أعضاء عائلة السكرتين (المسكرتين ، الجلوكاجون ، VIP ، GIP) تقوم بتنشيط إنزيم الأدينيل سيكلز (adenylate cyclase (AC مما يؤدي إلى ارتفاع

مستوى الأدينوزين أحادى الفوسفات الحلقى (cyclic AMP) دلل خلايا النسيج الهدف.

١. إفراز الحامض المعدى (Gastric Acid) : تنظيم إفراز حامض الهيدروكلوريك (HCl) من الخلايا الجدارية للمعدة يتضمن تفاعلات معقدة بين عدد من العوامل (الهرمونية - العصبية) وعوامل فى الدم . وعملية تنبيه إفرازات القئاء الهضمية (مثل حامض الهيدروكلوريك والبستوجين وإفرازات غدد برونر) تنظم كما هو الحال فى معظم العمليات الإفرازية بواسطة الزيادة فى مستوى cyclic AMP داخل الخلية . ورغم أن الجاسترين له دور هام فى تنشيط إفراز حامض المعدة فإن "الأسيتيل كولين والهستامين" تعتبر أيضا منشطة لإفراز حامض الهيدروكلوريك . وتحتوى الخلايا الجدارية على مستقبلات للهستامين بالإضافة إلى مستقبلات الجاسترين والأسيتيل كولين . وتأثيرات الهستامين يتوسطها cyclic AMP ، أما تأثيرات الجاسترين والأسيتيل كولين فيتوسطها تنشيط إنزيم الفوسفوليبيز - C (phospholipase C) وإنتاج (inositol triphosphate (IP₃ و diacylglycerol (DAG) كمرسل ثانوية . السوماتوستاتين والبرومتاجلاندينات (PGE) تثبط إفراز حامض الهيدروكلوريك بواسطة آلية تتضمن تثبيط إنزيم الأدينيل سيكلز .

٢. إفراز غدد البنكرياس (Exocrine Pancreas) : الحوصلات البنكرياسية (acinar) بها نوعين مميزين من المستقبلات ترتبط بعملية إنتاج مرسل ثانوية مختلفة . السكرتين (و للـ VIP فى بعض الأنواع) تزيد مستوى cyclic AMP فى البنكرياس وتشجع إفراز الأميليز . الكوليسستوكينين (والمركبات المثابهة) تنبه أيضا إفراز الأميليز البنكرياسى لكن هذا يتم بواسطة تحريك الكالسيوم الخلقى. العمليات الإفرازية التى تشجع زيادة تدفق أيونات الكالسيوم وزيادة cyclic AMP تسبب أيضا إزالة إستقطاب خلايا حوصلات البنكرياس . الخلايا الحوصلية بدخل نفس الحوصلة قد تكون مرتبطة كهربائيا - وهذا الارتباط ربما يوفر آلية زيادة إستجابة خلايا الحوصلات للتركيزات المنخفضة من الإفرازات . تقوية فعل الكوليسستوكينين بواسطة السكرتين على إفراز الإنزيمات البنكرياسية ربما يحدث لأن آلية عمل كل إفراز مختلفة ولا تتم من خلال نفس عملية النقل/نظام الرسول الثانى. التأثير بين الكوليسستوكينين والسكرتين يعكس إرتباطهم مع مسارات نقل إشارات مختلفة : الأدينيل سيكلز adenyate cyclase فى حالة السكرتين - والفوسفوليبيز (C) وIP₃ وتحرك الكالسيوم فى حالة الكوليسستوكينين (شكل ١١-٩).

٣. الأكيات المنشطة للإفراز : توجد مستقبلات الجاسترين في الغدد المعفزة للحامض بمخاطية المعدة وفي مخاطية الإثنى عشر ، ولا توجد في مخاطية نهاية المعدة أو الكبد أو الطحال أو الكلية . الصيام يقلل مستوى الجاسترين في الدم وكذلك عدد مستقبلات الجاسترين ، في حين أن إعادة التغذية تزيد مستوى الجاسترين في الدم وتعيد عدد المستقبلات إلى الطبيعي . ومعاملة الحيوانات للصائمة بالجاسترين الخامس يمنع نقص عدد المستقبلات . كذلك فإن مستقبلات مخاطية المعدة تنظم ذاتيا - بمعنى أن عددها يتأثر بمدى نوافر الجاسترين حيث يزيد عددها إستجابة للهرمون .



شكل (٩-١١): نموذج لتأثر أفعال السكرتين (S) والكوليمستوكينين (CCK) والرسالة الثقوية على إفراز إنزيمات وبكربونات البنكرياس.

الجاسترين يبنه تخليق الأحماض النووية (DNA و RNA) والبروتين على طول القناة الهضمية بإستثناء المرئ والجزء الأخير من المعدة (antrum). البنكرياس أيضا هدف للفعل المنشط للجاسترين . وهذه التأثيرات المنشطة هي فعل مباشر للجاسترين ولا تتم من خلال التأثير على هرمون آخر . وهذه الملاحظات تشير إلى أن زيادة تناول الغذاء تزيد مستوى الجاسترين بالدم وبالتالي يزيد عدد المستقبلات بالقناة الهضمية - وهذا يقوى الإستجابة لتنشيط الهرمون والذي يسمح للقناة الهضمية بأن تستعيد أكثر من المواد الغذائية المتوافرة.

ملخص التنظيم الهرموني العصبي لوظائف القناة الهضمية

عند نهاية القرن التاسع عشر افترض أن نشاط للجهاز الهضمي يقع كلية تحت سيطرة الجهاز العصبي - ثم اكتشف السكرتين وتبين دور الهرمونات فسي تنظيم وظائف القناة الهضمية .. وملخص عمل هذه الهرمونات موضح في (جدول ١١-٢). عندما يتناول الكائن الحي الغذاء في الفم حيث يوجد انزيم اللتيالين (ألفا أميليز اللعاب) يبدأ هضم النشا. وجود الطعام في الفم مسئول عن تنبيه انعكاسي لإفراز حامض المعدة . يلي ذلك انتقال الغذاء عبر المرء ليدخل المعدة خلال الصمام المريئي للمعدة . ويتولد تنبيه انعكاسي موضعي نتيجة تمدد المعدة ونتيجة نواتج الهضم الجزئي للغذاء خاصة البيبتيدات والأحماض الأمينية ، وهذا ينبه إفراز الحامض المعدي . ويعتبر الجاسترين هو المنبه الهيمورالي الرئيسي لإفراز حامض الهيدروكلوريك من الخلايا الجدارية لمخاطية المعدة . الجاسترين أيضا منبه غير مباشر لإفراز الببسينوجين من الخلايا الرئيسية لمخاطية جسم المعدة - ويعمل حامض الهيدروكلوريك على تحويل الببسينوجين إلى إنزيم الببسين النشط . وزيادة إفراز الحامض المعدي تثبط أي إفراز تالي للجاسترين .

الجاسترين وكذلك التنبيه العصبي الموضعي يؤدي بعد ذلك لإسترخاء الصمام البوابي ويسمح للكتلة الغذائية بالدخول لأول جزء من الأمعاء الدقيقة وهي الإثني عشر . الحامض الموجود بالكتلة الغذائية ينبه إفراز السكرتين من خلايا مخاطية الإثني عشر . وهذا الرسل الناتج في الدم (السكرتين) ينتقل لخلايا البنكرياس خارجية الإفراز exocrine pancreas حيث يسبب تحرر الماء والبيكربونات - وهذه النواتج الإفرازية تعادل الحامض الموجود داخل الأمعاء الدقيقة. الدهون والبروتينات الموجودة في الكتلة الغذائية تنبه إفراز الكولي سيمتوكينين من الخلايا الموجودة في مخاطية الأمعاء الدقيقة - والذي يحمل بواسطة الدم إلى خلايا البنكرياس لإفراز إنزيمات البنكرياس (وهي الألفا أميليز ، التريسين ، الكيموتريسين، ولليلياز البنكرياسي) . الإنزيمات المحللة للبروتين تعمل على تحلل البروتين والبروتين المهضوم جزئيا إلى مكوناته من الأحماض الأمينية . ويقوم الكوليسيمتوكينين أيضا بتنبيه إنقباض الحوصلة الصفراوية وإفراز أملاح الصفراء داخل تجويف الأمعاء . وهذه الأملاح تكسر الدهون لأجزاء اصغر وتكون مستحلب بحيث يسهل تعرض الدهون لانزيمات الليياز البنكرياسية وتطلقها إلى أحماض دهنية حرة وجليسيريدات احادية . كذلك فإن النشا ومكوناته المحللة جزئيا تتعرض

لأكتفا أميليز البنكرياسى وتتحول إلى جلوكوز . الجلوكوز ينبه إفراز الببتيد المثبط للمعدة GIP وربما الجلوكاجون المعوى enteroglucagon من خلايا مخاطية الأمعاء . وهذه الرسل فى الدم ربما تنبه بعد ذلك إفراز الأنسولين من جزر لانجرهانز - وبواسطة فعل الأنسولين على الكبد فإن الجلوكوز الموجود بالوريد البابى تلتقطه خلايا الكبد وتحوله إلى جليكوجين مخزن .

الببتيد المثبط للمعدة GIP وربما بعض الهرمونات الأخرى (مثل الهالبوجاسترون) المعرزة فى الأمعاء الدقيقة تفرز إستجابة للحامض المعدى والجلوكوز والدهون والنواتج الليروتينية - مما قد يؤدى إلى حدوث مورد رجعى إلى المعدة لتنشيط أى إفراز آخر من الحامض المعدى . وهناك بعض للوحدات العصبية الداخلية وكذلك بعض الخلايا شبه العصبية بداخل بطانة الأمعاء تحوى على بعض الببتيدات الهرمونية مثل السوماتوستاتين ، VIP ، substance P ، وغيرها . هذه الببتيدات العصبية تعمل بواسطة آلية (هرمونية - عصبية) أو هرمونية موضعية paracrine لتنظيم الإفرازات الموضعية وكذلك نشاط العضلات الملساء . والجهاز العصبى الذاتى (خصوصا من خلال مكوناته الكولينرجية) يلعب دورا معززا وهاما فى تنظيم حركة وهضم للغذاء داخل القناة الهضمية .

الأمراض الفسيولوجية الناجمة عن اضطرابات هرمونات القناة الهضمية

معظم أورام الجهاز الهضمى تنشأ فى الجزر البنكرياسية - ورغم أن هذه الأورام تفرز هرمونات تنتج طبيعيا فى جزر البنكرياس (مثل الإنسولين والجلوكاجون) فإن هذه الأورام تنتج أيضا للجاسترين أو VIP . الـ VIP ينشط إفراز الماء فى الأمعاء ، والأورام المكونة من خلايا منتجة لـ VIP مسؤولة عن حالة الإسهال المائى (أو pancreatic cholera) . والمرضى بحالة سرطان المعدة gastrinoma عندهم مستوى عالى من الجاسترين فى الدم ومصدره من الأورام - زيادة إنتاج حامض المعدة يؤدى إلى تكوين قرح شديدة فى الإثنى عشر .

تنظيم إنقباض صمام نهاية المرئ هامة جدا فى منع رجوع محتويات المعدة ، وقد ينظم بولحد لو أكثر من هرمونات القناة الهضمية . الجاسترين والموتلين يمكنهم إحداث "إنقباض" هذا للصمام ، فى حين أن VIP مثبط قوى لإنقباض هذه العضلة . وهناك حالة تسمى "عدم الإسترخاء achalasia" يتم فيها تجمع الغذاء بالمرئ نظرا

لغسل العضلة المرينية المعدية في عملية الإنبساط . وفي هذه الحالة تكون العضلة المملوءة المكونة لهذا الصمام حساسة جدا للمعوى العادى من الجاسترين فى الدم وهذا يفسر الإنقباض الطويل المميز لهذه الحالة.

للخلايا التى تحتوى على GIP وجد إنها متوافرة بكثرة فى أنسجة الإثنى عشر المأخوذة من المرضى نوى النشاط الإفرزى المعدى المنخفض ، وقليلة فى المرضى بقرح الإثنى عشر ، وهذه الملاحظات تشير إلى دور هذا الهرمون فى تثبيط الإفرزات الحامضية المعدية .

وهناك عدد من هرمونات القناة الهضمية مهيمنة فى التطبيقات العلاجية . فالجاسترين يستعمل لإختبار كفاءة إفرز حامض المعدة ، وعادة ما يستعمل البنزاجاسترين فى هذه الدراسات لتوفره ورخص سعره . الكلوبستوكينين يستعمل فى تقييم وظيفة الحوصلة المرارية وكذلك لإختبار كفاءة البنكرياس فى إفرز الإنزيمات . المسكرين يستعمل كعلاج لقرحة الإثنى عشر لأنه مثبط للإفرزات الحامضية فى المعدة ومنبه للإفرز ليونات البيكربونات البنكرياسية . المسكرين والجلوكاجون ينبهان إفرز الجاسترين من الأورام (يعكس الحال فى المعدة) ويستعملان فى فحص مرضى سرطان المعدة .

ومن أكثر الإكتشافات إثارة للدهشة بالنسبة للإفرز الحامضى للمعدة ما لوحظ فى الضفادع ويمكن الإستفادة منه فى الطب العلاجى . فقد أكتشف (فى الضفدع) أن البروستاجلاندينات (PGE_2) تعمل على تثبيط الإفرزات الحامضية المعدية ، وتنبهه إفرز المخاط (الميويسين) فى المعدة الذى يحمى سطح المعدة الداخلى ويكون حاساجز حماية . وقد عرف أن العقاقير الغير إستيرويدية المضادة للإلتهاب تثبط تخليق البروستاجلاندينات - لذا فإن هذه العقاقير يمكن أن تحدث قرح معدية بواسطة إزالة سطح الحماية الطبيعية (المخاطية) والذى ينشط إفرزه بواسطة البروستاجلاندينات . وقد اعتمد هذا الاكتشاف على ما لوحظ فى بعض أنواع الضفادع من أن الأثنى تحتضن صفارها (أبو ذئبية) فى معدتها . ويبدو أن الصفار تفرز مادة تثبط إفرز الحامض المعدى - وهذه المادة هى البروستاجلاندين (PGE_2) . ويتم تثبيط إفرز الحامض عندما يحدث ابتلاع الصفار (larvae) أو البيض ويظل حتى تخرج الأم صفارها من الفم كضفادع . وبذا فإن الضفادع تحتوى تنظيميا هرمونيا مميزا لضبط بيئة نمو الصفار .

الباب الثانى عشر

الغدة الصنوبرية

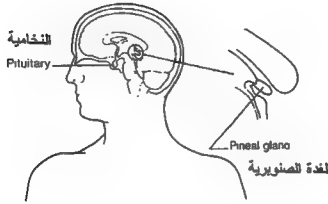
The Pineal Gland

توجد أدلة عديدة على إشترك الغدة الصنوبرية فى تنظيم العمليات التناسلية فى بعض الثدييات ومنها الإنسان . وقد أوضحت الأدلة الطبية أن الأطفال المصابين بسرطان الغدة الصنوبرية فى النسيج البرانشيمى (الحشوى) parenchymal pinealomas قد يتأخر تطوُّرهم التناسلى ، فى حين أن سرطان الصنوبرية للغير برانشيمى (الهنمى) destructive pinealomas قد يرتبط بالبلوغ الجنسى المبكر . وتفرز الغدة الصنوبرية هرمون الميلاتونين melatonin الذى له فعل مضاد للجوناڤتروبين antigonadotropin . ويزداد تخليق وإفراز الميلاتونين (وهو إندول أمين indoleamine) فى غياب الضوء فى معظم الفقاريات وبالتالي يزداد مستواه فى الدم أثناء الليل . هذه الزيادة تعمل كإشارة هرمونية ليلية لتنسيق الإيقاع (النفس) اليومى أو الموسمى مع نورة (الليل - النهار) .. لذا فإن إشارة الميلاتونين ضرورية للحياة فى عدد من الحيوانات موسمية للتناسل .

التركيب التشريحي للغدة الصنوبرية

تنشأ الغدة الصنوبرية فى الإنسان كبروز من الدماغ المتوسط diencephalon فى الجنين . وفى معظم الثدييات تنتقل الصنوبرية بعيدا عن سقف البطين الثالث وتنفذ إتصالها بالمخ إلا عن طريق عنق دقيق (stalk) . وتسمى فى الإنسان البالغ epiphysis وشكلها مخروطى صنوبرى pine-cone-shaped مما أعطاهما التسمية الخاصة بها (شكل ١٢-١) .. ويصل متوسط وزنها فى الإنسان حوالى ١٧٠ - ١٧٥ ملليجرام . وتزود الغدة بالألياف عصبية بعد عقدة postganglionic fibers تنشأ من العقد العنقية العليا superior cervical ganglia لذا تعتبر الغدة عضو مستجيب effector organ للجهاز العصبى الذاتى (المبتاوى) . ويحتوى جسم الغدة الصنوبرية على خلايا ضامة عصبية وخلايا برانشيمية (pinealocytes) ذات شكل يوحى بأنها ذات وظائف إفرازية . ومثل الغدد الصماء الأخرى ، فلن الغدة

الصنوبرية بها شعيرات دموية عالية النفاذية . وفي الحيوانات الصغيرة وحديثة الولادة تكون الغدة الصنوبرية كبيرة وتميل الخلايا لأن تترتب في شكل حويصلات alveoli - وتبدأ في الإضمحلال قبل البلوغ . ويبدأ تكلس الغدة (ترسيبات من فوسفات الكالسيوم والكربونات) في العقد الثاني من العمر ويوصل الإنسان إلى سن ٦٠ عاما يتم تكلس حوالي ٧٠% من الغدة الصنوبرية .



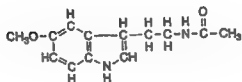
شكل (١٢-١) : موقع الغدة الصنوبرية .

Melatonin الميلاتونين

أكثر من قرنين أعتبرت الغدة الصنوبرية كموقع الروح "seat of the soul" الدور الفسيولوجي المحتمل للغدة الصنوبرية عرف في البداية بواسطة العالم Heubner الذي لاحظ حدوث نضج جنسي مبكر precocious sexual maturity لغلام صغير دمر الورم غدته الصنوبرية . ولقد لاحظ الباحث Holmgren أن خلايا الغدة الصنوبرية لها طبيعة شبه حسية وتشبه الخلايا الحسية لشبكية العين retina . ونظرا لأن لبعض الزواحف ما يسمى بالعين الثلاثة third eye فإن الغدة الصنوبرية للثدييات بما فيها الإنسان قد إعتبرت كبقايا لهذا العضو البصري البدائي . الملحوظة الخاصة بأن الغدة الصنوبرية للإنسان قد تتكلس في عمر مبكر دعمت الإفتراض بأن

الغدة الصنوبرية تعتبر عضو لثري وبالتالي فاهميتها الفسيولوجية قليلة نسبيا - لكن هناك أدلة عديدة تؤكد علاقة الغدة بالوظائف التناسلية في الإنسان.

الباحثان Mc Cord & Allen وجدوا عام ١٩١٧ أن إضافة مستخلص صنوبرية الماشية إلى الماء الذي نعو فيه يرقات أبو ذنبية tadpoles سبب شحوب لون هذه اليرقات وأصبحت شفافة تقريبا . وقد تمكن Lerner ومساعدوه من عزل ومعرفة تركيب هرمون الغدة الصنوبرية (والميلاتونين melatonin) عام ١٩٥٨ . والميلاتونين عبارة عن إندول أمين indoleamine إسمه العلمي [N-acetyl-5-methoxytryptamine] (شكل ١٢-٢) . وقد أمكن الآن تخليقه وتوفيره للعديد من الدراسات الفسيولوجية - وأثبتت فاعلية قوية على اللصقات في جلد بعض الحيوانات وليس الإنسان ، كما أن له تأثيرات مضادة للغدد الجنسية antigonadal effects في الثدييات.



شكل (١٢-٢) : تركيب الميلاتونين (N-acetyl-5-methoxytryptamine).

وقد لوحظ تغيرات كبيرة في وظائف الغدد التناسلية لحيوانات عديدة عند تعرضها للإضاءة أو الظلام المستمر . فمثلا عند حفظ الهامستر في ظلام مستمر يتأخر نضج غده التناسلية ، وهذا التأثير يمكن التغلب عليه بواسطة إزالة الغدة الصنوبرية . وفي المقابل فإن الضوء المستمر يؤدي إلى تبكير التطور الجنسي وزيادة سريعة في وزن الغدد الجنسية ، كما يؤدي أيضا إلى نقص حجم ونشاط الغدة الصنوبرية . وقد اقترح البعض أن البلوغ المبكر نسبيا في الإناث في العصر الحديث عنه في الماضي .. وفي المناطق الحضرية عن الريفية ربما كان من أسبابه استعمال

الضوء الصناعي في شهور الشتاء . وفي شمال فنلندا - حيث يوجد ليل طويل جدا في الشتاء ونهار طويل جدا في الصيف - يصل معدل حدوث الحمل (ونسبة التوائم) إلى أثنائه في يناير ويرتفع إلى أقصاه في شهور الربيع والصيف . كما أن تعريض إناث الفئران لضوء مستمر يحدث لها شيق مستمر constant estrus حيث تتضج حويصلات المبيض لكن لا يحدث تبويض أو تكوين جسم أصفر . إستئصال الصنوبرية pinealectomy في القوارض الصغيرة يؤدي عادة إلى إسراع نضج الغدد التناسلية ، وهذه التأثيرات على التطور يمكن تقليلها بحقن مستخلصات الصنوبرية . كذلك فإن إعطاء الميلاتونين إلى القوارض الصغيرة مثله مثل مستخلصات الغدة يؤدي إلى تأخير نضج الغدد الجنسية . وهذه الملاحظات تشير إلى أن التأثيرات الضوئية على الحيوان تؤثر بطريقة ما على إفراز الميلاتونين من الصنوبرية ، والذي له خصائص مضادة لتطور الغدد التناسلية .

أثر الميلاتونين على العمليات التناسلية : أوضحت الدراسات على حيوان الهامستر دور الغدة الصنوبرية في تناسل الثدييات . وقد لوحظ أن تغيرات طول فترة الإضاءة اليومية مهمة في تنظيم نشاط الغدد الجنسية لنوع من الهامستر الذي يتناسل موسميا وله فترة بيات شتوي hibernation . والأعضاء التناسلية للهامستر حساسة جدا لتأثير الإضاءة اليومية ولنشاط الغدة الصنوبرية . ففي الذكور تؤدي قصر فترة الإضاءة أو العمى blinding إلى ضمور الغدد الجنسية مع فقد كامل لنشاط تكوين الحيوانات المنوية . ويقل حجم الغدد الجنسية إلى نحو ٢٠% من حجمها الطبيعي - كذلك تضرر الغدد الجنسية للمساعدة (مثل الحويصلات المنوية ..) مما يشير إلى غياب الدعم الناتج عن أندروجينات الخصية . وهذا الضمور ينتج عن نقص إفراز الجونادوتروبينات (FSH و LH) من الغدة النخامية . وإزالة الغدة الصنوبرية تمنع تدهور الغدد الجنسية في ذكور الهامستر الموضوعة تحت نظام الأيام القصيرة . وفي الإناث يحدث نقص في وزن الرحم ربما نتيجة نقص إنتاج الإستروجين إستجابة لقصر فترة الإضاءة أو العمى . ويقل مستوى الجونادوتروبينات GTH في بلازما إناث الهامستر الذببي الموضوعة تحت نظام الأيام قصيرة النهار short days مقارنة بالإناث الموضوعة تحت نظام الأيام طويلة النهار long days .

هناك تغيرات دورية يومية daily rhythm في تخليق الميلاتونين في صنوبرية الهامستر ، وهذه التغيرات تتأثر بطول فترة الإضاءة في البيئة . إزالة العقد العصبية

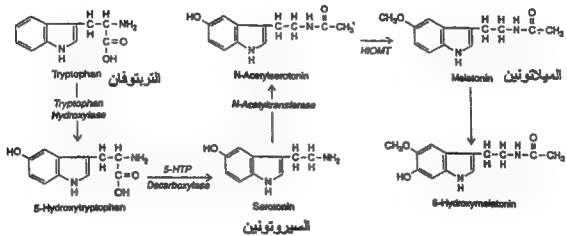
العنقية العليا تمنع النمط الدوري في إنتاج هرمون الميلاتونين . وهناك أدلة على أن الميلاتونين في الهامستر يعمل كهرمون مضاد لنشاط الغدد الجنسية . ويبدو أن الأيام القصيرة تزيد حساسية محور (الهيبوثالامس - النخامية) للتغذية الرجعية السالبة للهرمونات الإسترويدية . ففي الأيام القصيرة النهار تكون ذكور الهامستر المخصبة أكثر حساسية لتأثير التغذية الرجعية السالبة لهرمون للتستسترون المحفون (كما يظهر من تقدير مستوى الجوندوتروبينات بالدم) عن الحيوانات التي تتعرض لأيام ذات فترة إضاءة طويلة - وتنبط هذه الزيادة في الحساسية عند نزع الغدة الصنوبرية .

تعمية الحيوان **blinding** لا تسبب تثبيط مستديم في نشاط الخصية أو المبيض في الهامستر - حيث تحدث عودة تلقائية لنشاط الغدد الجنسية إلى المستوى الطبيعي في الهامستر الناضج وذلك في الحيوانات التي أحدث فيها تعمية لمدة ٢٧ أسبوع . وذلك يفسر ماذا يحدث عادة تحت ظروف البيئات المثبتة **hibernation** في الهامستر حيث تكون قادرة على التنازل عقب خروجها من الجحور في الربيع . وليس من الواضح لماذا تنشط الغدد الجنسية تلقائياً في الهامستر العمياء أو بعد بيئاتها الشتوية . ويبدو إن محور (الهيبوثالامس - النخامية - الغدد الجنسية) قد تصبح غير مستجيبة **refractory** لفعل هرمونات الصنوبرية المثبط للغدد الجنسية .. وتحدث عدم الإستجابة هذه نتيجة التعرض المستمر للميلاتونين . وعليه فمن المفهم إفراز الميلاتونين بصفة دورية من الصنوبرية بدلا من إفرازه بصفة مستمرة حتى يصبح فعال فسيولوجيا .

تخليق الميلاتونين وإندولات الأمين في الغدة الصنوبرية

تخليق الإندول أمين يشمل إستخدام الحامض الأميني التريوفان **tryptophan** الذي يتحول إلى **5-hydroxytryptophan (5-HTP)** بمساعدة إنزيم **tryptophan hydroxylase** (شكل ١٢-٣). ويعمل إنزيم **5-HTP decarboxylase** على **5-HTP** لتكوين مركب **5-hydroxytryptamine (المسبروتونين 5-HT)** **serotonin** (الذي يتحول إلى **N-acetylserotonin** بفعل إنزيم **N-acetyltransferase** . ويضاف إلى **N-acetylserotonin** مجموعة ميثيل على مجموعة الهيدروكسيل (OH) بمساعدة إنزيم **hydroxyindole-O- (HIOMT)** **methytransferase** لتكوين الميسلاتونين **melatonin (N-acetyl-5-)**

N-methoxytryptamine). ومن المعتقد أن الزيادة في تركيز مركب N-acetylserotonin تعمل من خلال تأثير فعل الكتلة mass action على تشجيع إنتاج الميلاتونين. تخليق ميلاتونين الغدة الصنوبرية ينظمه أساسا نشاط إنزيم N-acetyltransferase كعامل محدد للسرعة في إنتاج هذا الإندول أمين - على أن البعض يعتقد بأن نشاط إنزيم HIOMT قد يكون أكثر أهمية في تخليق الميلاتونين. ويتم تمثيل الميلاتونين في الكبد إلى 6-hydroxymelatonin بواسطة إنزيم melatonin hydroxylase ثم يتحول إلى كبريتات أو جلوكوكورونيدات حيث تخرج في البول.



شكل (١٢-٣) : خطوات تخليق وتمثيل الميلاتونين في الغدة الصنوبرية.

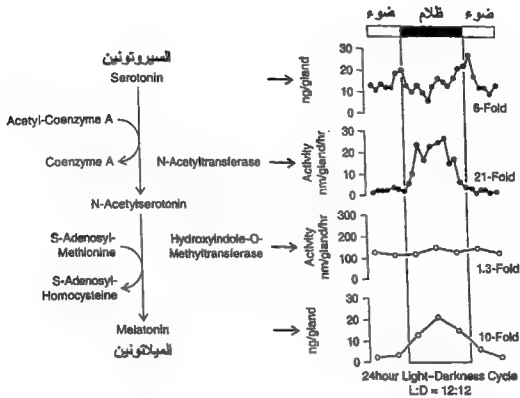
وقد يحدث أحيانا نزع مجموعة الأمين **deamination** من السيروتونين بواسطة إنزيم **monoamine oxidase (MAO)** في الغدة الصنوبرية .. وناتج نزع الأمين قد يوكسد إلى **5-hydroxyindole acetic acid** أو يختزل إلى **5-hydroxytryptophol**. والمركبات الأخيرة قد يضاف لها مجموعة ميثيل على

الأكسجين (O-methylated) بواسطة إنزيم HIOMT لتعطى مركبى 5-methoxytryptophol و methoxyindole acetic acid .

١. تأثير الضوء على تخليق الإندول أمين فى الغدة الصنوبرية : تخليق الميلاتونين فى صنوبرية الفئران يتأثر كثيرا بالنظام الضوئى المؤثر على العينين. أثناء الليل تحدث زيادة فى نشاط إنزيم N-acetyltransferase بمقدار ١٠ - ١٠٠ مرة عنه فى النهار .. وبالتالي يزيد تركيز N-acetylserotonin إلى حوالى ١٠ - ٣٠ مرة فى الليل عنه فى النهار . نشاط إنزيم HIOMT يزداد أيضا أثناء الليل مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الميلاتونين بالصنوبرية . أما الضوء فيؤدي إلى انخفاض كبير فى نشاط إنزيمات الغدة الصنوبرية . مستويات السيروتونين فى الغدة الصنوبرية تظهر تغيرات دورية كبيرة خلال اليوم حيث تصل إلى أعلى مستوى خلال ساعات النهار - وتخفض مستويات السيروتونين أثناء الظلام وذلك لأن السيروتونين مادة أولية substrate لفعل إنزيم N-acetyltransferase الذى يحول السيروتونين إلى مركب N-actylserotonin . انعكاس ظروف الإضاءة الخارجية يسبب انعكاس دورة نشاط إنزيمات الصنوبرية وكذلك التخليق الحيوى للإنولات الأمين . ولذا فإن التغيرات الدورية اليومية فى نشاط الصنوبرية التخليقى تكون ملحوظة وتحكمها التغيرات اليومية فى الإضاءة الطبيعية . وتتلشى هذه التغيرات الدورية فى نشاط إنزيمات الصنوبرية وتخليق الميلاتونين تحت ظروف الإضاءة المستمرة . وتوجد بعض الأماكن فى الجهاز العصبى للمركزى مسؤولة عن إنتاج الإشارة للدورية المسؤولة عن دولم التغيرات النورية فى الغدة الصنوبرية . ويوضح (شكل ١٢-٤) النمط للدورى اليومى فى تخليق إندولات الأمين فى الغدة الصنوبرية فى الطيور - وهو يشبه ما يحدث فى الفئران .

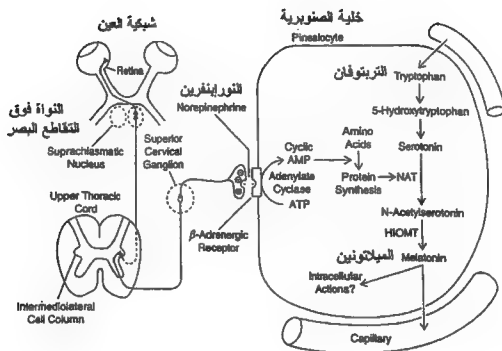
٢. دور الجهاز العصبى المركزى فى تنظيم تخليق الإندول أمين فى الغدة الصنوبرية : يخلق الميلاتونين إستجابة للنورإينفرين (NE) norepinephrine المفرز من الخلايا العصبية بعد التشابك العصبى الكثبة من العقد العصبية للعقبة العليا superior cervical ganglia (شكل ١٢-٥) . لذلك تعتبر الصنوبرية محول عصبى هرمونى neuroendocrine transducer مثل الأنسجة الكرومافينية فى الأدرينال - حيث أن التنبيه العصبى الداخلى لهذه الأعضاء يتحول إلى ناتج هرمونى . التنبيه بعد التشابك العصبى لخلايا الصنوبرية يعتمد على غياب تنبيه الضوء لشبكة العين . المعلومات الضوئية التى تستقبلها العين تنتقل إلى

الأنوية فوق التقاطع البصري (SCN) suprachiasmatic nuclei (شكل ١٢-٥) في المخ عن طريق مسار (شبكة العين - اليبوثالامس). والغدة الصنوبرية عبارة عن وسيط بين الإضاءة الخارجية ودخل الجسم - وهي مكان ترجمة وتحويل معطومات الضوء والظلام إلى رسول كيميائي. كما أن هناك احتمال أن تخليق ميلاتونين للصنوبرية قد يتأثر بالمجال الكهرومغناطيسي electromagnetic spectrum .



شكل (١٢-٤): مسار تحول السيروتونين إلى ميلاتونين بالغدة الصنوبرية إتم تقدير كمية السيروتونين ونشاط إنزيمات N-acetyltransferase و HIOMT والميلاتونين خلال ٢٤ ساعة . (x-fold) . الأعداد على الرسم تشير إلى نسبة أعلى قيم إلى أقل قيم مقدرة].

وينشط إفراز النورإينفرين NE في غياب الضوء ويقمع ذلك تنشيط تخليق الميلاتونين. وتعتبر النواة فوق التقاطع البصري (SCN) بأنها المكان من الجهاز العصبي المركزي المسئول عن بدء النشاط الليلي nocturnal activity لتخليق الميلاتونين في صنوبرية الثدييات.



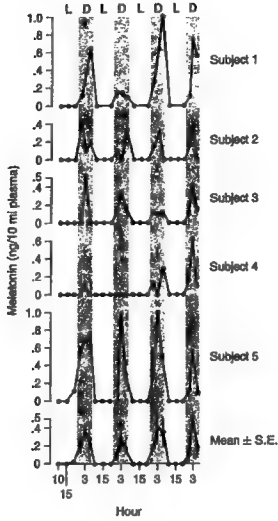
شكل (١٢-٥): المسارات العصبية المركزية وآليات تنظيم تمثيل إندولات الأمين في صنوبرية الثدييات.

٣. تنظيم تخليق الميلاتونين داخل خلايا الصنوبرية : النورإينفرين NE المفرز من الخلايا العصبية بعد العقدة بالمنطقة العنقية العليا يتفاعل مع مستقبلات

بيتا الأدرينرجية (β -AR) β -adrenergic receptors في خلايا الغدة الصنوبرية مما يؤدي إلى زيادة تكوين cyclic AMP في هذه الخلايا . إرتفاع مستوى الرسول الثاني داخل الخلايا يؤدي إلى تحويل الحامض الأميني تريبتوفان إلى السيروتونين ، ثم يتحول السيروتونين إلى N-acetylserotonin . هذه الإستجابة يمكن محاكاتها بواسطة cyclic AMP ثنائي الليبوتريل (DBcAMP) dibutyryl cAMP أو الفثوفيلين (المثبط لإنزيم PDE , phosphodiesterase) وهذا يؤدي إلى زيادة مستوى cyclic AMP داخل خلايا الصنوبرية . النورإينفرين وإيس DBcAMP يزيد أخذ التريبتوفان بواسطة خلايا الصنوبرية . لذا فإن هذا الناقل العصبي (NE) له تأثيرين : يزيد مستوى التريبتوفان داخل الخلايا .. وكذلك يزيد مستوى cyclic AMP التي من أثرها تشجيع تحويل التريبتوفان إنزيميا إلى ميلاتونين . حقن propranolol (مضاد لـ β -AR) قبل الظلام مباشرة يؤدي إلى تثبيط الإرتفاع في مستوى نشاط إنزيم N-acetyltransferase (NAT) أثناء الليل .. كما يفعل الرزربين reserpine (وهو عقار يستنزف كاتيكولات الأمين من الخلايا العصبية الأدرينرجية) . وعند إعطاء جرعة واحدة من isoproterenol (وهي مادة تنشط مستقبلات β .. β -AR) أثناء النهار تؤدي إلى زيادة فورية في نشاط إنزيم N-acetyltransferase في الغدة الصنوبرية . التثبيط الكهربائي للعقد العصبية العنقية العليا يؤدي إلى زيادة سريعة في تركيز cyclic AMP في خلايا صنوبرية القنار . وهذه التجارب أكدت دور الخلايا العصبية النورأدرينرجية بعد العقدة في تنظيم النشاط التخليقي للغدة الصنوبرية . (شكل ١٢-٥) يلخص المسارات العصبية وآليات تنظيم وظائف الغدة الصنوبرية.

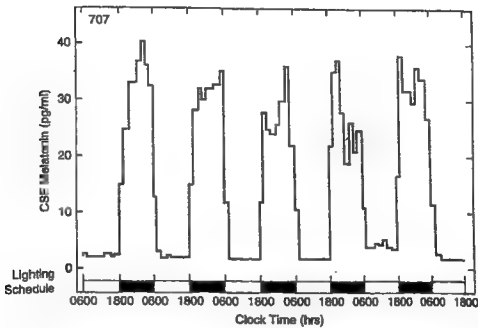
إفراز الميلاتونين Melatonin Secretion

يوجد الميلاتونين في البلازما والبول لكل الحيوانات التي درست بما فيها الإنسان وإزالة الصنوبرية يؤدي إلى إنخفاض مستوياتها في دم كل حيوانات التجارب . مستويات الميلاتونين في الصنوبرية وكذلك في البلازما في الإنسان والحيوانات الأخرى (مثل الأغنام والأبقار والجمال والخنازير والقرود والفئران والدواجن والسلاحف وأسماك السلمون) تصل إلى أقصاها في منتصف فترة الظلام وإلى أدناها في منتصف النهار (شكل ١٢-٦) . كذلك هناك دورة يومية للميلاتونين في المسائل المعنى الشوكي (CSF) cerebrospinal fluid في الثدييات العليا حيث تبلغ أقصى



شكل (١٢-٦): التغيرات الدورية اليومية في مستوى الميلاتونين في دم الإنسان
[يلاحظ الزيادة الليلية خلال أربعة أيام متتالية].

مستوى فى المساء لتصل إلى ٢ - ١٥ مرة أعلى من مستويات النهار . وتحدث هذه الزيادة مباشرة عقب إطفاء الضوء ويحدث الإنخفاض بسرعة فى إتجاه مستويات النهار عند عودة الإضاءة مرة أخرى (شكل ٧-١٢) . وتغير تركيز الميلاتونين بالسائل المخى الشوكى يعكس التغيرات اليومية فى تركيز الميلاتونين فى البلازما . دورة تركيز الميلاتونين بالسائل المخى الشوكى خلال ٢٤ ساعة توحى باعتبار السائل المخى الشوكى كطريق مهم للإتصال بين الغدة الصنوبرية والأجزاء الأخرى فى المخ .



شكل (٧-١٢): التغيرات الدورية اليومية فى مستوى الميلاتونين فى السائل المخى الشوكى (CSF) فى القرد خلال سنة أيام متتالية.

نشاط إنزيم HIOMT يوجد فى بعض خلايا الدم وشبكية العين - ولذا فإن الميلاتونين يمكن أن يخلق أيضا فى بعض الأماكن الأخرى خارج الغدة الصنوبرية

مثل "الهيپوثالامس وشبكة العين والقتاة الهضمية" .. وهذه الأماكن قد يكون لها أهمية وظيفية عقب إزالة الصنوبرية .

مكان عمل الميلاتونين (Site of Action)

تشير الأدلة بأن فعل الميلاتونين المضاد للغدد الجنسية يحدث على مستوى المخ والنخامية والأنسجة السطحية . الدليل على التأثير على الجهاز العصبى المركزى أستنتج من عدد من الملاحظات . فإزالة الغدة الصنوبرية يزيد من النشاط الحركى motor activity والنشاط الكهربائى للمخ EEG electroencephalographic activity ، فى حين أن إعطاء الميلاتونين يقلل النشاط الحركى للتفأق ويشجع على النوم مع ببطء النشاط الكهربائى للمخ (EEG) ويطيل فترة النوم المحنثة بواسطة مركب الباربيتوريت barbiturate . ويمكن للميلاتونين أن يعدل وظائف الناقلات العصبية فى الجهاز العصبى المركزى حيث لوحظ أنه يسبب زيادة مستوى حامض الجاما أمينو بيوتريك (GABA) والسيروتونين بالمخ . وغرس الميلاتونين فى مناطق ما قبل البصرى المتوسط medial preoptic ، والنقاط البصرى العلوى suprachiasmatic ، والنقاط البصرى الخلفى retrochiasmatic بمخ الفئران أدى إلى تثبيط كامل للغدد التناسلية . وباستخدام طرق التصوير الإشعاعى الذاتى autoradiography والميلاتونين للمعلم عرف أن أماكن لرباط الميلاتونين هى فى الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) وفى البروز الوسطى (ME) فى هيپوثالامس الثدييات . ويقوم الميلاتونين بدوره على الهيپوثالامس بتثبيط تخليق وإفراز هرمون الهيپوثالامس المحرر للجوندوتروبيئات (GnRH) .

دورة نشاط الغدة الصنوبرية والساعات البيولوجية

(Biological Clocks)

يخلق الميلاتونين بالغدة الصنوبرية كاستجابة لمعلومات ضوئية مستقلة عن طريق العين . ونظرا لاسرعة إستجابة الغدة الصنوبرية فى تخليق الميلاتونين وكذلك لقصر فترة نصف عمر الناتج المفوز (الميلاتونين) فإن مستوى الميلاتونين فى الدم يعكس حقيقة كمية الضوء الواصلة للعين . لذا فإن الغدة الصنوبرية قد توفر آلية لقياس طول فترات الإظلام والإضاءة . وفى الحيوانات موسمية للتناسل تلعب الغدة

الصنوبرية دورا محوريا في تنظيم نشاط الغدد الجنسية . وفي الحقيقة فإن الغدة الصنوبرية تعتبر العضو النهائي في النظام البصري الذي يترجم الرسائل الضوئية البصرية إلى إشارات كيميائية - وهي الوسيط بين الضوء الخارجى والوسط الداخلى . والغدة الصنوبرية هي المكان الذي يترجم عنده معلومات الإضاءة والإظلام أو تتحول إلى رسائل كيميائية - وبذلك يعتبر الميلاتونين هو "التعبير الكيميائى للظلام chemical expression of darkness" .

في الثدييات يتم إدراك المعلومات الضوئية عن طريق مستقبلات للضوء فى العين ، وتحصل هذه المعلومات عن طريق (شبكة العين - الهيبوثالامس) إلى الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) . ومع ذلك فإن دورة نشاط إنزيم -N acetyltransferase تبقى فى الحيوانات للغير مبصرة (العمياء) الموجودة فى ضوء مستمر ، أو فى الحيوانات المبصرة الموجودة فى ظلام مستمر . وهذا أدى إلى الاقتراح بأن مولد الإشارة signal generator يعتبر كساعة بيولوجية biological clock تتذبذب (oscilate) فى فترة زمنية طولها ٢٤ ساعة والتي تقوم بنقل الإشارة دوريا إلى الغدة الصنوبرية (circadian rhythm) . النمط الدورى اليومى يتم نقله بواسطة دورات الضوء والحرارة وفى بعض الحالات عن طريق إشارات دقيقة أقل أهمية . وهذا النقل عادة ما يعمل على تزامن هذه الدورات البيولوجية التى لا تطابق ٢٤ ساعة مع النمط اليومى الدقيق للبيئة . والساعات البيولوجية تستزامن أو تنظم بواسطة المنبهات البيئية المتعاقبة . وتحتوى النواة فوق التقاطع البصرى (SCN) على ساعة التوقيت اليومى الداخلى الذى يولد الإيقاع الخاص بتخليق الميلاتونين فى الغدة الصنوبرية فى فترات تزيد قليلا عن ٢٤ ساعة - ولتقصار الدورة على ٢٤ ساعة بالضبط هي إستجابة لوجود الضوء والظلام فى البيئة . ورغم وجود أكثر من ساعة بيولوجية يومية فى الثدييات فإن الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) تعتبر المسيطرة على هذا النظام المتذبذب.

النواة فوق التقاطع البصرى (SCN) تظهر إستهلاكها للجلكوز بطريقة دورية يومية واضحة - وإزالة SCN تعيق النمط الدورى السلوكى الواضح وكذلك دورة النشاط الكهربائى فى المخ . الأنسجة المحتوية على الأنوية فوق التقاطع البصرى (SCN) تستمر فى النشاط الكهربائى الدورى اليومى عند تحضيئها (in vitro) . الدورة اليومية يمكن إعادتها فى الحيوانات الغير منتظمة الدورة (نتيجة تلف فى منطقة SCN) وذلك بغرس أنسجة مخ جنينى يحتوى على خلايا (SCN) . وقد

أختبر دور (SCN) كعامل محدد للمعركة pacemaker في نظام التعاقب السدوري اليومي في الثدييات عن طريق الغرس العصبي من سلالة من الهامستر بها طفرات تظهر فترة دورة يومية قصيرة . القاطع العصبية الصغيرة المأخوذة من منطقة التقاطع فوق البصري أدت إلى إعادة الدورة اليومية في الحيوانات المتعدمة للنمط السدوري arrhythmic (نتيجة إزالة أنوية التقاطع البصري بها) . الأنماط التي يتم إستعادتها دائما ما تظهر نمط مشابه لنمط الحيوان المعطى (donor) بصرف النظر عن إتجاه الغرس أو التركيب الوراثي للعائل . ويظهر نمق التغير الدوري بعد ٦ - ٧ أيام من الغرس . وأظهرت الدراسة الكيميائية الخلوية للمناعة حدوث إتصال عصبي بين النسيج المغروس ومخ العائل. لذا فإن طول الدورة اليومية المساندة تحددها خلايا منطقة فوق التقاطع البصري .

إحداث المعى في إثاث الفئران في بداية حملها لا يغير من السدورات اليومية الساندة فيها بل يظل الحال كما هو عليه عند بداية فقد البصر . ولقد وجد أن الأجنة في الفئران تظهر نفس دورات (الليل - النهار) مثل أمهاتها - مما يدل على أن لجنة الحيوانات لها ساعات بيولوجية فعالة تضبطها أمهاتها . ولا تتأثر ساعة الجنين البيولوجية عندما ترال صنوبرية الأم مما يدل على أن ميلاتونين الصنوبرية لا يضبط الساعة البيولوجية للجنين .

١ . بيولوجيا الزمن - إيقاع الحياة Chronobiology : Rhythms

of Life : بيولوجيا الزمن يهتم بالأنماط الدورية التي تحدث في كل أشكال الحياة . وعمليا تظهر كل الكائنات الحية دورات يومية (circadian) cycles على وجه التقريب . في الإنسان توجد دورات واضحة في ضغط الدم والنمى ودرجة حرارة الجسم الداخلية وحرارة سطح الجسم - وفي التغيرات الكيميائية فى الدم والبول والأنسجة . وفي المجال الطبى فإن هذا العلم الجديد (بيولوجيا الزمن) يمكنه توضيح العلاقة بين الدورات اليومية والتنبؤ بالأمراض والوقاية منها وتشخيصها وعلاجها . وقد أثبتت البحوث المستمرة لفترات طويلة على مستوى العالم أن التشخيص الطبى قد يكون عرضة أو يحمل بداخله على نمية مرتفعة من الأخطاء - وذلك عند أخذ عينات وحيدة فى أوقلت عشوائية من اليوم دون النظر إلى السدورات اليومية وأخذها فى الإعتبار . فطرق العلاج الإشعاعى والكيميائى وبعض العلاجات الأخرى أظهرت اختلافات كبيرة فى درجة الكفاءة والأمان اعتمادا على نظام التعاقب خلال اليوم .

٢. استخدام الميلاتونين في تنظيم الدورات التناسلية الموسمية : التأثير على الدورات التناسلية في أنواع الحيوانات موسمية التناسل يمكن تطبيقه في المعمل عن طريق التحكم في الضوء والظلام في الوقت المرغوب من اليوم . ففى هذه الحيوانات التى تعتمد فى تناسلها على فترة الضوء ويكون موسم تناسلها فى فترة محدودة جدا من السنة - هذه الحيوانات يمكن بدء نشاطها الجنسي فى المعمل فى أى شهر عن طريق التنظيم الدقيق لدورة الضوء قبل وأثناء حدث النشاط التناسلى .

عقب ثبوت العلاقة بين نشاط الغدة الصنوبرية وموسمية التناسل وكذلك توافر الكميات الكافية من الميلاتونين للأغراض البحثية .. أعطى الميلاتونين دوريا لمحدد من أنواع الثدييات بغرض تغيير الدورات الموسمية . الدراسات التى أجريت فى نفس الوقت (مترامنة) فى أستراليا والولايات المتحدة وبريطانيا أوضحت أن إعطاء الميلاتونين يوميا (بعد الظهر وقبل الغروب) للنعاج فى منتصف الصيف يصبح بدلا عن ظروف فترة الضوء القصيرة ويؤدى لبداية مبكرة فى حدوث النشاط التناسلى . كذلك لوحظ أن استمرار المعاملة بالميلاتونين عن طريق الغرس تشابه اليوم القصير فى حدوث النشاط التناسلى المبكر فى كلا النعاج والكباش . وهذه الزيادة المستمرة فى تركيز الميلاتونين فى البلازما قد تفسر فسيولوجيا مثل يوم قصير جدا (super short) . وكفاءة هذه المعاملة بالميلاتونين فى إحداث هذه الإستجابات الموسمية المرتبطة بفترة الإضاءة القصيرة قد يكون لها تطبيق تجارى ناجح فى البلاد المنتجة للأغنام من حيث تكثير الولادة أو تحسين الخصوبة أو كليهما .

أدوار أخرى للغدة الصنوبرية

من المعتقد أن الغدة الصنوبرية تؤثر على كل الغدد الصماء بالجسم وكذلك على العديد من العمليات الفسيولوجية ، والغدة الصنوبرية بارتباطها بمنطقة الهيبوثالامس وقاع المخ - مثل نظيرتها للنخامية - تنظم عددا كبيرا من الوظائف الفسيولوجية .
منها :

١. إفراز البرولاكتين وهرمون النمو : تؤثر الغدة الصنوبرية على تخليق وإفراز هرمون البرولاكتين فى النخامية . دورة إفراز الميلاتونين خلال اليوم يشابه دورة البرولاكتين الذى يرتفع تركيزه فى الدم ليلا أثناء النوم . إحداث العمى فى إناث الفئران يؤدى إلى نقص محتوى للنخامية من البرولاكتين فى حين يزداد مستوى

الهرمون بالدم . ويحدث انعكاس لهذه التأثيرات بواسطة نزع الغدة الصنوبرية أو إزالة العقد العصبية العنقية العليا أو بقطع الموصلات العصبية بعد العقيدة الداخلة للصنوبرية . الميلاتونين لا يؤثر بطريقة مباشرة على إفراز البرولاكتين من النخامية (in vitro) ، لكن عندما يحقن في البطين الثالث لمخ الفئران يرفع مستوى البرولاكتين في الدم . ومن المعتقد أن الغدة الصنوبرية تثبط إفراز PIF (العامل الهيبوثالامى المثبط لإفراز البرولاكتين) وبالتالي يزيد إفراز البرولاكتين .

ويثبط تخليق وإفراز هرمون النمو بواسطة بعض المركبات التي تفرزها الغدة الصنوبرية . إزالة العين من الفئران الصغيرة يؤدي لنقص معدل النمو ويمنع هذا التأثير عند نزع الغدة الصنوبرية . للفئران الصغيرة الموضوعة في ظلام مستمر ينخفض فيها مستوى هرمون النمو في الدم والنخامية وتنمو بمعدل بطأ - ويمكن منع هذا التأثير بنزع الغدة الصنوبرية . آلية تأثير الصنوبرية للمضاد لسرعة النمو غير مؤكدة .

٢. ميلاتونين العين Ocular Melatonin : يوجد الميلاتونين في شبكية

عيون عدد من الحيوانات وكذلك توجد أنزيمات (NAT) N-acetyltransferase و HIOMT .. لذا فإن السيروتونين يتحول إلى ميلاتونين في العين (in vitro) . وكما في الغدة الصنوبرية فإن نشاط إنزيم NAT في العين يظهر دورة (الضوء - الظلام) اليومية والتي يمكن تحويلها بواسطة الإضاءة الصناعية. ميلاتونين العين ربما يمر للدورة الدموية حيث أن الدورات اليومية للميلاتونين في الدم تستمر عقب إزالة الغدة الصنوبرية .

تخليق الميلاتونين بالعين ربما يقوم هرموني ، أو أن الميلاتونين ربما يعمل موضعياً لتنظيم بعض وظائف الإبصار . فمثلاً يثبط التساقط الدوري الطبيعي للجزء الخارجي لشبكية العين outer retinal segment في الفئران عند المعاملة بالرزربين reserpine ، وهذه المعاملة أيضاً تمنع الدورة اليومية لتخليق أنبوتات الأمين . لذا فإن الميلاتونين ربما ينظم دورة الميتابوليزم في الخلايا المستقبلة للضوء . وبالإضافة لذلك تنكش مستقبلات الضوء في بعض الحيوانات ذات الدم البارد خلال فترات الضوء الساطع وهو حدث يتم تسهيله بواسطة الميلاتونين . وتحدث هجرة الصبغات داخل خلايا الميلاتونين بشبكية العين إستجابة للمنبهات الضوئية فـى بعض الأنواع من الحيوانات .. ونزع الصنوبرية يمنع هذه الإستجابة فـى حين أن

الميلاتونين له تأثير مضاد . لذا فإن الميلاتونين ربما يقوم بدور هام فسي حساسية شبكية العين للضوء وبالتالي حدة الإبصار في بعض الفقرات .

٣. الغدة الصنوبرية ودورة النشاط اليومي في الطيور : في الطيور كما في الثدييات فإن نشاط الإنزيمات المسؤولة عن تخليق الميلاتونين (HIOMT) وكمية الميلاتونين في الغدة الصنوبرية تزيد في الظلام ونقل في الضوء . مستوى الميلاتونين في سيرم الطيور يزيد أثناء الظلام . وحتى عقب منع الإبصار (تفتيتها) تحدث تغيرات في تخليق إندولات الأمين في الغدة الصنوبرية إستجابة لتغير الضوء في البيئة .. فالجمجمة الرقيقة في الطيور قد تسمح للضوء بأن يخترقها مباشرة إلى الصنوبرية ، بالإضافة لذلك فإن التغيرات اليومية للدورية فسي تخليق الميلاتونين بالغدة الصنوبرية تحدث في الغدة المعزولة والمحافظة فسي مزرعة الأنسجة organ culture في غياب الضوء - وهذه الغدة المعزولة حساسة للضوء المباشر .

الغدة الصنوبرية في العصافير sparrows تعتبر ضرورية لاستمرار الدورة اليومية في النشاط الحركي تحت ظروف الظلام الدائم - وإزالة الغدة الصنوبرية يؤدي لعدم إنتظام هذه الدورة اليومية في النشاط الحركي . ومع ذلك فإن العصافير منزوعة الغدة للصنوبرية تظل تتبع دورات (الضوء - الظلام) وتظهر علامات أخرى تدل على وجود النظام الدوري اليومي . للدورة اليومية للنشاط الحركي لا تتوقف عند منع التوصيل العصبى الداخلى إلى أو الخارج من الصنوبرية . كذلك من الممكن إستعادة دورة النشاط اليومي في الطيور منزوعة الصنوبرية بغرس صنوبرية أخرى في الغرفة الإمامية للعين - والغدة المغروسة تنقل صورة النشاط الدوري من الطيور المعطية للغدة (donor) إلى الطيور المستقبلية (host) . لذا فإن صنوبرية الطيور ترتبط مع المكونات الأخرى للنظام الدوري اليومي غالبا عن طريق آلية هرمونية وليس آلية عصبية . ومن المعتقد أن صنوبرية الطيور تحتوى على تذبذب ذاتى دائم ينتج الهرمونات بطريقة دورية.

الإعطاء المستمر للميلاتونين يقلل من نشاط (النزول - القفز) perch-hopping activity في العصافير - ويعود هذا النشاط إلى الوضع الطبيعى عقب توقف المعاملة بالميلاتونين . وتشير الأدلة إلى أن الصنوبرية عن طريق الميلاتونين المنتج منها ربما تلعب دورا في توقيت ودرجة النشاط الذى يظهر خلال دورة النشاط

والراحة فى الطيور . كما أن نزع الصنوبرية يوقف الدورة اليومية الطبيعية فى حرارة الجسم تحت ظروف الظلام المستمرة وأيضاً يغير جوهرياً ذروة نورة حواراة الجسم التى تتبع دورات الضوء . وهناك أدلة على أن الغدة الصنوبرية ربما تؤثر على سلوك وفسيولوجية تنظيم الحرارة فى بعض الزواحف والثدييات . وفى بعض الطيور فإن النشاط التماسلى يرتبط بوضوح بفترة الإضاءة ، لكن الغدة الصنوبرية والميلاتونين لا تتدخل فى تنظيم هذا النشاط.

٤ . الصنوبرية الحساسة للضوء فى الحيوانات ذات الدم البارد : فى الثدييات تستقبل العين المعلومات الصنوبرية التى تنقلها عن طريق الجهاز العصبى المركزى لتنظيم تخليق الميلاتونين فى الصنوبرية . وأظهرت الدراسات أن خلايا الصنوبرية فى بعض الحيوانات ذات الدم البارد (البرمائيات والزواحف والأسماك) حسية فى تركيبها ووظيفتها - وشكل هذه الخلايا يشبه الخلايا المستقبلة للضوء فى شبكية العين . وقد دلت التسجيلات الكهروفسيولوجية على أن هذه المكونات الصنوبرية الحسية حساسة للضوء مباشرة ، ويبدو أنها تنشط فى غياب الضوء لتخليق وإفراز الميلاتونين . وكما هو الحال فى الثدييات فإن هناك إيقاع دورى يومية للميلاتونين فى بلازما الحيوانات ذات الدم البارد (الأسماك والسحالي) والذى يمكن منعه جزئياً أو كلياً بنزع الغدة الصنوبرية . كما توجد مصادر أخرى للميلاتونين خارج الغدة .

الفئران حديثة الولادة لا تحتاج للعيون لحدوث النقص الليلى الدورى فى مستوى سيروتونين الغدة الصنوبرية - كما أن هذا النقص يمكن تثبيطه بواسطة الإضاءة المستمرة . لذا فإن هذه القوارض الصغيرة المن يبدو أنها ترى حتى وعيونها مغلقة - أما إذا غطيت رؤوس هذه الحيوانات كلية بغطاء أسود يحدث نقص فى مستوى السيروتونين بالصنوبرية . وهناك أدلة على أن خلايا صنوبرية "الفئران حديثة الولادة" تحتوى على جسيمات صغيرة organelles مستقبلية للضوء كما فى الفقريات ذات الدم البارد.

الأجهزة الصنوبرية المبكرة (كما فى دائريات اللق cyclostomes والأسماك والضفادع والزواحف والطيور) حساسة للضوء مباشرة - وفى كل هذه الفقريات فإن الصنوبرية تخلق وتفرز الميلاتونين فى غياب الضوء .. كما أن صنوبرية هذه الحيوانات لا ينظمها الجهاز العصبى مباشرة . أما فى حالة الثدييات البالغة فتحدث

نفس الأحداث الكيميائية في خلايا الغدة الصنوبرية في غياب الضوء - لكن خلايا الصنوبرية ينظمها تنبيه ضوئي يستقبل في البداية بواسطة العيون مما ينتج عنه معلومات عصبية تحمل إلى خلايا الصنوبرية التي تمتلك خلايا عصبية حساسة للضوء . لذا فهناك تحول تدريجي من "جهاز حسي حساس للضوء مباشرة" إلى جهاز ينظم بطريقة "غير مباشر" (كما في الثدييات) وينظم بواسطة الجهاز العصبي من خلال معلومات تستقبل عن طريق العين . ومع ذلك فهناك أدلة واضحة على أن الغدة الصنوبرية في كل الفقريات (سواء أكانت تتأثر بالضوء مباشرة أم لا) تشترك بنشاط في تخليق إندولات الأمين .

٥. تأثير الميلاتونين على الخلايا الملونة : إكتشف ماكورد وآلن (عام

١٩١٧) أن صنوبرية الماشية تحتوي على عامل يحدث تخفيف لون يرقات الضفادع tadpoles - الأمر الذي كان باعثا على البحث واكتشاف تركيب الميلاتونين . وحاليا توجد أدلة على أن الميلاتونين ينظم تغيرات اللون في بعض الفقريات ذات الدم البارد على الأقل في بعض مراحل التطور . وعندما توضع يرقات الضفادع في الظلام فاتها تصبح بسرعة فاتحة اللون - وإستجابة فقد لون الجسم هذه يمكن منعها بسزع الصنوبرية لكن يفقد للون عندما يضاف للميلاتونين للماء الذي تسبح فيه اليرقات . تأثير الميلاتونين على تخفيف لون يرقات الضفادع يرجع للتأثير المباشر للإندول أمين على تجمع الصبغات داخل خلايا الجلد الصبغية . وإثبتت التجارب أن إستجابة فقد لون يرقات الضفادع للظلام يرجع لإفراز الميلاتونين من الصنوبرية .

الإستجابة الطبيعية للحادثة في تغير لون يرقات الضفادع أو الضفادع البالغة تبعا للخلفية (background) الفاتحة أو الغامقة في البيئة ينظمها مستوى الهرمون المنبه للميلانين MSH في الدم .. وليس تحت تنظيم الغدة الصنوبرية . تنظيم إستجابات التلون بواسطة الغدة الصنوبرية والميلاتونين في الفقريات الأخرى لم تدرس دراسة كافية . الخلايا الملونة melanophores في أنواع خاصة من الأسماك والزواحف تستجيب للميلاتونين ، لكن هذا لا يعنى أن الإندول أمين يلعب دورا طبيعيا في تنظيم سلوك التلون في هذه الفقريات .

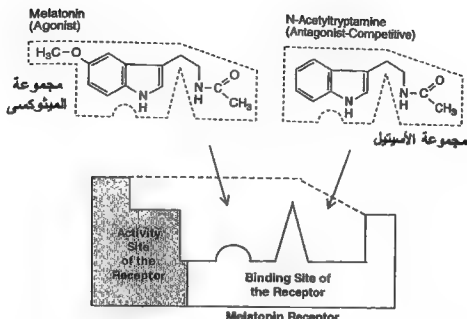
آليات عمل الميلاتونين (Mechanisms of Action)

تم استساخ مستقبل للميلاتونين من الخلايا الصبغية melanophores الموجودة في جلد الضفادع - وظهر أن المستقبل العشائي هو أحد أعضاء عائلة المستقبلات

المرتبطة ببروتين G (G-protein) . وتجري المحاولات لإستماع المستقبل من أجسام الثدييات . الأنسجة المأخوذة من المخ (وخاصة النواة فوق البصرية أى ساعة الجسم body clock) من المتوقع أن تكون أغنى مصدر لهذا المستقبل . وقد يفيد هذا المستقبل فى الأبحاث الدوائية لحصر الأدوية المعالجة لإضطرابات النوم .

وهناك أدلة على أن الميلاتونين يقوم بعمله على هيكل للخلية من خلال التفاعل داخل الخلية مع الكالموديولين (calmodulin (CaM . للفترة العالية لإرتباط الميلاتونين مع CaM تشير بأن الهرمون (عند التركيزات الفسيولوجية) يستطيع تعديل كل الأنشطة بواسطة الإرتباط داخل الخلية مع CaM.

والميلاتونين ذو فعالية كبيرة فى مقاومة أثر MSH على قتامة اللون (أى إنتشار حبيبات الميلانين) . ورغم أن هناك دليل قوى على أن ميلاتونين الصنوبرية مضاد للجنادوتروبين فى الثدييات فإن هناك معلومات أقل عن مكان عمله . وهناك معلومات قليلة تختص بالخلايا العصبية بالهيبوثالامس أو خلايا النخامية أو خلايا الغدد الجنسية المفترض أن يعمل الإندول أمين عليها . ونظرا لأن مكان عمل الميلاتونين على الخلايا غير معروف فإن آلية عمل الميلاتونين لم تدرس بدرجة كافية . لكن الخلايا الصبغية لبعض الضفادع والسحالي والأسماك توفر نماذج للأجهزة التى نحصل منها على بعض المعلومات عن آلية عمل الميلاتونين ، واستعملت كذلك فى التقدير البيولوجى للميلاتونين . الآليات الخلوية التى من خلالها تعمل الرسل الكيميائية متشابهة فيما بين الأنواع . وهناك إعتقاد بأن الدراسات على آليات عمل الميلاتونين على الخلايا الصبغية بالجلد يمكن تطبيقها على الأجهزة الخلوية الأخرى متضمنة تلك الخاصة بالإنسان . ومن دراسة عدة مشابهاة للميلاتونين عرف أن مجموعة الميثوكسى methoxy الموجودة على ذرة الكربون الخامسة بحلقة الأندول ضرورية لتجمع الصبغات داخل الخلايا الصبغية وبالتالي يفتح اللون . ومن جهة أخرى فإن مجموعة الأسيتيل N-acetyl ضرورية لإرتباط الميلاتونين مع مستقبله . ويمكن توضيح ذلك باستعمال N-acetyltryptamine الذى يفتقد الفعل المخفف للون لكنه مثبط تنافسى لأعمال الميلاتونين . لذا فإن نواة التريبتامين tryptamine وكذلك مجاميع الميثوكسى (5-methoxy) -والم N-acetyl ضرورية للفعل الكامل للميلاتونين . الإحتياجات التركيبية الضرورية فى مستقبل الميلاتونين فى الخلايا الصبغية فى جلد الضفادع من حيث نشاط الإرتباط مع المستقبل والنشاط المؤدى agonistic يمكن توضيحها فى (شكل ١٢-٨) .



شكل (١٢-٨): رسم تخطيطي لمستقبل الميلاتونين اعتماداً على دراسات (التركيب - الوظيفة) لمثبهات الميلاتونين .

الإضطرابات الفسيولوجية للغدة الصنوبرية

هناك نوعان من أورام الغدة الصنوبرية pinealoma يرتبطان بالتبكير أو التأخير في النضج الجنسي - أورام برانشيمية (حسوية) الصنوبرية التي تتكون من زيادة حجم كتلة خلايا الصنوبرية وهذه ترتبط بالتأخير في البلوغ ، فسي حين أن الأورام الهادمة التي تحدث في أنسجة غير برانشيمية (أنسجة ضامة) ترتبط بالتبكير في النضج الجنسي . تفسير هذه الملاحظات الطبية يشير إلى زيادة نشاط الغدة الصنوبرية (الورم البرانشيمي) الذي يؤدي إلى زيادة إفراز العوامل المثبطة لتطور الغدد الجنسية - أما في غياب هذا العامل عند هرم الغدة الصنوبرية فيغيب النشاط المضاد للجواندوتروبيينات وبالتالي يحدث تبكير لتطور الغدد الجنسية . وأورام الغدة الصنوبرية نادرة في الإناث ، لكن حوالي ثلث أورام الصنوبرية في الذكور قبل سن النضج الجنسي تسبب تبكير البلوغ .

١. ضعف نشاط الغدة الجنسية (Hypogonadism) فى الإنسان :

تشير الأدلة إلى أن الميلاتونين يؤثر على النشاط التناسلى للإنسان . فيعض المرضى بضعف نشاط الغدة الجنسية الهيبوثالامى hypothalamic hypogonadism عادة ما يرتفع مستوى الميلاتونين فى دمهم ، مما يشير إلى أن زيادة نشاط الغدة للصوبية قد يساهم فى ظهور هذه الحالة . بعض الأولاد المتأخرين فى البلوغ الجنسى يرتفع مستوى الميلاتونين فى دمهم أثناء النهار - وأكثر من نصف الأطفال المبكرين فى النضج الجنسى يكون مستوى الميلاتونين فى دمهم أقل من متوسط التركيز فى الأطفال الطبيعيين فى نفس عمرهم . هذه الأدلة تشير إلى أن الميلاتونين قد يكون مسئولاً عن ظهور هذه للحالات المرضية للجهاز التناسلى فى الإنسان .

وقد إتضح أن النساء التى تعاني من إنقطاع الطمث الهيبوثالامى hypothalamic amenorrhea يكون عندهن إرتفاع غير طبيعى لى مستوى الميلاتونين أثناء الليل - وهذه الحالة تتميز بنقص فى الإفراز التنبضى لهرمون GnRH من الهيبوثالامس وهو تأثير يحدث عند المعاملة بالميلاتونين . وبالمثل فإن هولاء النساء تعاني من عدم التبويض نتيجة الميلاتونين حيث أنه يمنع تخلق إفراز LH (LH surge) اللازم للتبويض وخروج البويضة من الحويصلات المبيضية . كذلك تطول فترة إرتفاع الميلاتونين أثناء الليل فى النساء التى تعاني من إنقطاع الطمث الهيبوثالامى . وعليه فإن إنخفاض النشاط التناسلى فى تلك النساء قد يعزى إلى زيادة مستوى الميلاتونين أو إلى زيادة فترة إرتفاع الهرمون.

٢. تأثيرات الميلاتونين على نشاط الإنسان : تم معاملة الإنسان

بالميلاتونين خلال السنوات الأخيرة لمعرفة تأثيراته على وظائف الجسم .. ويهدف إصلاح الخلل فى الدورات اليومية . إعطاء الميلاتونين عن طريق الفم قد يكر فى حدوث التعب fatigue أو النوم الحقيقى . كما أن إعطاء الميلاتونين قد يتسبب فى تبكير دورة إفراز الميلاتونين فى الجسم . وإعتياداً على هذه الملاحظات فقد أعطى الميلاتونين فى محاولة لإزالة الآثار البينية الناتجة عن الطيران لمسافات بعيدة عبر خطوط الطول فى الكرة الأرضية - وقد إتضح من النتائج أن إفراز الميلاتونين يعمل كمظم داخلى لمنع قد (الترنم synchrony) بين دورات الجسم العديدة .

٣. الميلاتونين والشيخوخة (Aging) : نظراً لإقصار تخليق الميلاتونين

فى النساء فقد وصف بأنه "التعبير الكيمى للظلام chemical expression of darkness"

darkness . ولا توجد الدورة اليومية للميلاتونين عند الولادة في الثدييات . وفي الإنسان حيث الولادة فإن دورة الميلاتونين في الدم لا تظهر حتى عمر ٣- ٤ شهور وبعد ذلك تتطور بسرعة حتى عمر عام . وتظهر الثدييات قبل البلوغ دورة يومية واضحة للميلاتونين . وعندما يصل الإنسان للنضج الجنسي يحدث إنخفاض ملحوظ في مستوى الميلاتونين الليلي nocturnal ، وهذا التغيير يسهل حدوث البلوغ . وبعد الوصول للبلوغ فإن كل الثدييات تستمر في إظهار النمط الدوري اليومي في مستوى الميلاتونين مع إرتفاع مستواه ليلا وإنخفاض مستواه نهارا .

في السنوات الأخيرة اقترح بأن الميلاتونين هرمون مضاد للشيخوخة (antiaging) - وهذه النظرية تقترض بأن الشيخوخة تحدث نتيجة لفشل الغدة الصنوبرية . وتقترض كذلك أن الشيخوخة عرض من أعراض النقص النسبي للميلاتونين الذي يصاحبه نقص نسبة الميلاتونين / السيروتونين وهذه ضارة بفسولوجيا الأعصاب وترتبط بحدوث عملية الشيخوخة . نقص التغذية تطيل عمر عدد من الحيوانات - ومثل هذه العملية تميل للمحافظة على دورة الميلاتونين في الغدة الصنوبرية . المحافظة على دورة الميلاتونين في الحيوانات محدودة التغذية جدير بالملاحظة نظرا لأن زيادة فترة نقص التغذية تثبط وظائف كل الغدد الصماء الأخرى لكن دورة الميلاتونين تستجيب بطريقة عكسية .. أي تستمر . وتوجد معلومات قليلة عن التأثير الإيجابي للميلاتونين على طول العمر . فعندما أعطى الميلاتونين للفران في ماء الشرب فإنها عاشت لفترة أطول بحوالي ٢٠ % عن حيوانات المقارنة حيث كان العمر 702 ± 80 يوم في الفران غير المعاملة وأصبح 931 ± 80 يوم في الفران المعطاة ميلاتونين كل ليلة . لكن لم يدرس للتوقع المضاد وهو أن الحيوانات منزوعة الصنوبرية التي ينقصها الميلاتونين ستموت في عمر مبكر مقارنة بحيوانات المقارنة .

لذا فإن الغدة الصنوبرية من خلال هرمون الميلاتونين سواء بطريق مباشر أو غير مباشر تؤخر الشيخوخة نفسها أو تؤخر حدوث مراحل الأمراض المرتبطة بالتقدم في العمر . واعتمادا على هذه النتائج فإن الميلاتونين يصنف بأنه هرمون مضاد للشيخوخة أو كهرمون للشباب (juvenile) . وتوجد أدلة عديدة بأن المعاملة بالميلاتونين قد تعيد خلال الشيخوخة .

٤. الغدة الصنوبرية والمسرطان : الميلاتونين يثبط إفراز GnRH من الهيبوثالامس والجوناوتوتروبيونات والبرولاكتين من النخامية وإفراز الإستروجينات من الغدة التناسلية . الميلاتونين يؤخر البلوغ فى الثدييات ، ويثبط التنويض ويقلل تخليق الإستيرويدات فى الغدة الجنسية . حدوث السرطانات الناتجة عن الإستروجين فى الإناث يرتبط بطريقة مباشرة مع العمر عند أول دورة حيض (menarche) . وبعبارة أخرى فإن التبكير فى حدوث دورات الحيض يطيل مدة تعرض الإناث للإستروجينات المعروفة بتأثيراتها المسرطنة . وأدت هذه النتائج إلى تقديم نظرية على أساس أن المرأة الغير مبصرة خصوصا التى تفقد البصر منذ الطفولة يكون فرص تعرضها لمسرطان الثدي قليلة نتيجة زيادة إفراز الميلاتونين من الغدة الصنوبرية .

الباب الثالث عشر

تنظيم النمو

Growth Regulation

توجد هرمونات عديدة تعتبر أساسية لنمو الجسم الطبيعي من خلال تأثيرها على العظام وأعضاء أخرى مثل الغدد الجنسية والغدد الكبدية. ومن هذه الهرمونات هرمون النمو والذي له علاقة وثيقة بالنمو ، على الرغم من أن معظم تأثيراته على النمو تحدث بطريقة غير مباشرة من خلال عدد من الهرمونات الببتيدية والتي تسمى somatomedins . كما يلعب هرمون الأنسولين دورا هاما في تنظيم النمو بالإضافة إلى تأثيراته الهامة على تمثيل الكربوهيدرات والدهون . أما هرمون البرولاكتين فيعتبر ضروريا لنمو وتطور الغدد الثديية خاصة في المراحل الأخيرة من فترة الحمل . كما أن لهرمون المشيمة المسمى لاكتوجين المشيمة placental lactogen دورا هاما في نمو كل من الجنين والأم أثناء الحمل.

بالإضافة إلى ذلك هناك العديد من عوامل النمو growth factors التي يحتمل أن تلعب دورا في نمو وتكاثر وتشكل (differentiation) أنواع خاصة من الخلايا . من هذه العوامل : عامل نمو الأعصاب (NGF) nerve growth factor ، والعامل المنبه لخلايا الدم الحمراء erythrocyte-stimulating factor (يسمى أيضا الإريثروبويتين erythropoietin) ، وعامل نمو البشرة epidermal growth factor (EGF) ، وعامل الصفائح الدموية المنبه للنمو platelet-derived growth factor (PDGF) .. بجانب عدد آخر من العوامل الليمفاوية thymic factors . كما توجد عدة عوامل مثبطة للنمو تسمى chalone .

بعض الهرمونات الإسترويدية خاصة الأندروجينات تلعب أدوارا حاسمة في عمليات النمو الطبيعية . هرمونات أخرى مثل هرمونات قشرة الأدرينال glucocorticoids وهرمونات الدرقية تعتبر ضرورية حيث تلعب أدوارا مجيزة permissive actions تمكن هرمونات النمو من تنشيط النمو .

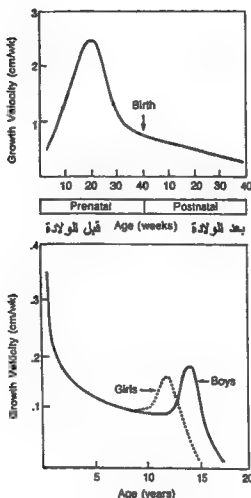
نمط النمو الطبيعي Pattern of Normal Growth

يختلف معدل "النمو فى الطول" فى الإنسان من معدلات مرتفعة جدا كما فى المرحلة الجنينية إلى نمو فعلى قدره صفر تقريبا فى الأشخاص البالغين . فى خلال الأسابيع العشرة الأولى بعد الإخصاب يتم تشكيل كل الأعضاء المخصصة فى الجنين - وعند هذه المرحلة يكون وزن الجنين أقل من ٣ جرام وطوله حوالى ٣ سم . وفى الأسابيع التالية للحمل يزداد بإضطراب معدل النمو فى الطول ليصل إلى أقصى معدل عند الأسبوع العشرين من الحمل حيث يبلغ ٢,٥ سم فى الأسبوع (شكل ١٣-١) ، وهذا هو أسرع معدل للنمو فى أى مرحلة من مراحل تطور الإنسان . وينخفض معدل النمو فى الطول تدريجيا خلال الأسابيع العشرين التالية من الحمل ليقل هذا المعدل بدرجة كبيرة قرب نهاية الحمل . ورغم ذلك فإن أقصى معدل لزيادة "وزن الجسم" يحدث خلال هذه الفترة نظرا لبداة تخزين النسيج الدهنى - وينتج عن ذلك تضاعف وزن الجنين خلال الأسابيع الثمانية الأخيرة من الحمل .

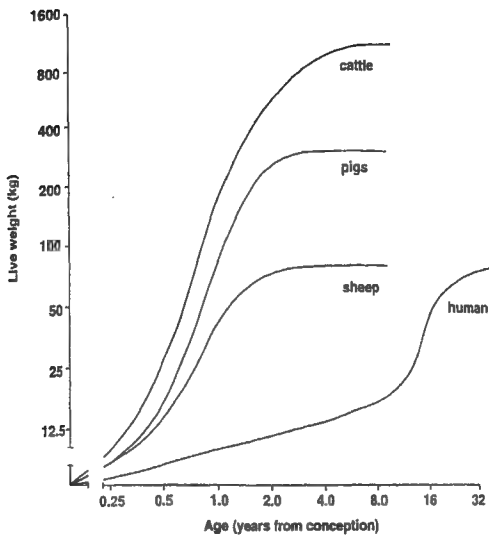
بعض أعضاء وأنسجة الجنين (مثل الجهاز العصبى للمركزى والعظام) تنمو بسرعة خلال المراحل المبكرة من المراحل الجنينية .. بينما ينمو البعض الآخر (مثل العضلات والأنسجة الدهنية) فى مراحل متأخرة . وفى حالة انخفاض معدلات تغذية الأم الحامل فإن نمو بعض الأعضاء يتأثر بدرجة أكبر عن البعض الآخر طبقا للمرحلة من الحمل التى يحدث عندها إنخفاض مستوى التغذية - وبعض أعضاء الجنين لها أولوية فى الحصول على إحتياجاتها الغذائية فى كل الأوقات مهما كان توقيت انخفاض مستوى تغذية الأم .. فالقلب والمخ يتأثران بدرجة أقل بينما يتأثر الكبد بدرجة أكبر .

ويستمر النمو بعد الولادة بمعدلات مرتفعة نسبيا . وعادة يزداد طول الطفل بنهاية السنة الأولى من العمر بمقدار ٥٠ % ويزداد وزنه ثلاثة أضعاف . وبعد سنتين من العمر يقل معدل النمو حتى مرحلة البلوغ - ثم تحدث قفزة فى النمو مصاحبة للبلوغ تستمر حوالى سنتين حيث تحدث زيادة فى الطول مقدارها ٩ - ١٠ سم فى السنة تقريبا (شكل ١٣-١) . وعند هذه المرحلة يصل الفرد إلى طول الشخص البالغ حيث يتوقف النمو فى الطول نتيجة قفل الغضروف بسبب زيادة إفراز هرمونات الغدة الجنسية sex hormones . ويبين (شكل ١٣-٢) منحنيات النمو فى

الأنواع الرئيسية لحيوانات المزرعة مقارنة بالإنسان . ويوضح الشكل أن الأغنام والخنازير تصل إلى أقصى وزن عند عمر سنتين والأبقار عند عمر ٨ سنوات .. أما في الإنسان فإن أقصى زيادة في الوزن تحدث بعد البلوغ وتستمر إلى عمر ٣٢ عاما.



شكل (١٣-١) : معدل النمو قبل وبعد الولادة وخلال مرحلة الطفولة في الإنسان. الرسم الأعلى يبين معدل النمو في الطول أثناء وجود الجنين في الرحم وخلال الأربعين أسبوعاً الأولى بعد الولادة . الرسم الأسفل يبين معدل النمو في الطول في الأولاد والبنات من الولادة حتى البلوغ.



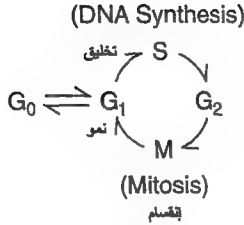
شكل (١٣-٢): منحنيات النمو في الأنواع الرئيسية لحيوانات المزرعة وفي الإنسان.

النمو وتكاثر الخلايا Growth and Cellular Proliferation

تنشأ كل خلايا الجسم من خلية واحدة هي البويضة المخصبة . وعلى الرغم من أن كل خلية تحمل نفس العوامل الوراثية إلا أن بالجسم عدة أنواع من الخلايا . وتنقسم البويضة المخصبة عدة إنقسامات متتالية لإنتاج خلايا أصغر مماثلة في الحجم ، ويتبع ذلك هجرة هذه الخلايا وإستمرارها في الإنقسام لتعطى الجنين embryo . أثناء عملية الإنقسام الخلوى وما يتبعها من تكوين أنسجة وأعضاء للجسم تضغط أو تثبط جينات معينة مسؤولة عن النمو الطبيعى (proto-oncogenes) .. وهذه العملية تنظم بشكل (تميز) الخلايا differentiation وأدائها لوظيفتها . وتتخصص خلايا معينة للقيام بوظائف محددة : فيعض الخلايا تنتج الهيموجلوبين وبعضها تطلق الكيراتين keratin وبعضها تنتج أجسام مضادة - فى حين أن لبعض خلايا الجسم كخلايا الكبد مدى واسع من الوظائف .

تمر خلايا الجسم بمراحل معينة خلال دورة حياتها . "والخلايا كاملة للنضج" مثل خلايا العضلات الهيكلية أو الخلايا العصبية تعتبر فى مرحلة سكون G_0 (G=gap) وهذه الخلايا لا تنقسم (شكل ١٣-٣) . وتختلف مدة حياة هذه الخلايا طبقا لوظيفتها المحددة . فمثلا تبلغ مدة حياة كرات الدم الحمراء فى الإنسان ١٢٠ يوم، أما بعض الخلايا الجلدية فى الأمعاء فتعيش لأيام قليلة ، بينما يطول عصر بعض الخلايا العصبية فى المخ لبتساوى مع عمر الفرد . أما مرحلة الـ G_1 فتعتبر "مرحلة نمو" تأتى قبل المرحلة S والتي تعتبر "مرحلة تخليق synthesis" يتم خلالها مضاعفة الـ DNA . أما فى مرحلة الـ G_2 فيحدث بعض التصنيع للبروتين فى الخلية وهى مرحلة قصيرة تبلغ ٣ - ٤ ساعات .. ويتم خلال هذه المرحلة إعداد الخلية للدخول فى الخطوات المعتدة للمرحلة التالية وهى مرحلة الإنقسام الجسمى (الغير إختزالى) mitosis (M) . الخلايا الناتجة عن هذا الإنقسام الجسمى قد تدخل مرة أخرى دورة الإنقسام أو قد تصبح مأكنة وتدخل مرحلة الـ G_0 .

ومن المعتقد أن نقطة التحكم فى الإنقسام الخلوى هى الإنتقال من مرحلة G_0 إلى G_1 . ونظرا لأن الرسل الكيمىائية chemical messengers تؤثر فى إنقسام وتشكل الخلايا لذا فمن المهم تحديد المرحلة المعينة من دورة الخلية التى يحدث عندها التأثير الهرمونى . وقد تختلف المستقبلات الهرمونية فى العدد أو فى الوظيفة خلال دورة حياة الخلية مما يؤثر بدوره فى إستجابة الخلية للتأثير الهرمونى .



شكل (١٣-٣) : دورة حياة الخلية في الثدييات .

يعرف النمو عادة بأنه عبارة عن الزيادة في الحجم التي قد تحدث كنتيجة : إما لزيادة حجم الخلايا hypertrophy ، أو لزيادة في عددها hyperplasia ، أو لزيادة في المادة البين خلوية extracellular matrix . وهذه العمليات تحتاج لعناصر خارجية يحصل عليها الجسم من تناول الغذاء أو من المكونات التركيبية للعضلات والعظام والأنسجة الدهنية . وتلعب الهرمونات دوراً أساسياً لجعل هذه المواد متاحة للخلايا ولتتبيه إنقسام الخلايا ، وأيضا لتتبيه الإفرازات الخلوية (مثل الكولاجين) لبناء الهيكل الخارجي للخلايا .

وفيما عدا استثناءات قليلة فإن معظم الهرمونات تنبه نمو أنسجة وأعضاء الجسم - وفي غياب هذه الهرمونات تضمحل الأنسجة الهدف التي تؤثر عليها . فعلى سبيل المثال تزداد أعداد خلايا الميلانين في جلد الضفادع إستجابة لهرمون الميلانوتروبين (MSH) من ١٠ لكل مم^٢ من البشرة لتصل إلى ١,٠٠٠ أو ٢,٠٠٠ لكل مم^٢ . وفي غياب هرمون MSH تضمحل خلايا الميلانين وتختفي من الجلد بسرعة . كذلك يتأثر حجم قشرة الأدرينال بدرجة كبيرة بمستويات هرمون ACTH المفرز من النخامية .

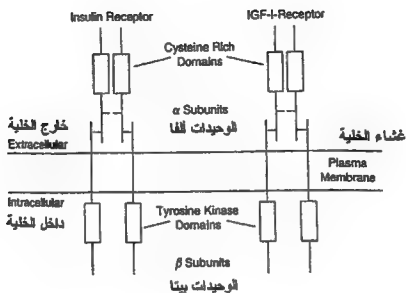
هرمون النمو والسوماتوميدينات

Somatotropin and the Somatomedins

هرمون النمو (GH) growth hormone (يسمى أيضا الهرمون المنبه لخلايا الجسم STH ، somatotropin) المفرز من النخامية الأمامية يلعب دورا محوريا في تنظيم النمو. فشل النخامية في تخليق وإفراز هرمون النمو في الأطفال يؤدي إلى قصر القامة أو التقزم dwarfism - بينما تؤدي زيادة إفراز الهرمون إلى العكس gigantism لو حدثت زيادة الإفراز مبكرا في عمر الفرد .. أما حدوثها في الأفراد البالغين فيؤدي إلى تضخم في عظام الوجه والأطراف أو ما يسمى بالـ acromegaly .

هرمون النمو يسبب نمو غضاريف عظمة الساق epiphyseal cartilage . ويمكن تتبع نمو العظام عن طريق قياس إندماج الكبريت المشع (^{35}S) مع الغضاريف. فعند تحضين عظام حيوانات نامية في بيئة تحتوي على سيرم طبيعي وكبريت مشع ، يندمج هذا الكبريت المشع مع الكبريتات الموجودة بعديد السكريات في الغضاريف . لكن لا يحدث هذا الإندماج في حالة تحضين العظام مع سيرم متحصل عليه من حيوانات منزوعة للنخامية . وفي البداية تم إرجاع ذلك إلى غياب هرمون النمو في السيرم - لكن عند إضافة هرمون النمو إلى هذا السيرم لم يحدث أيضا إندماج الكبريت في الغضاريف . أما عند حقن الحيوانات منزوعة للنخامية بهرمون النمو قبل الحصول على السيرم منها بعدة ساعات فإن لهذا السيرم القدرة على إحداث إندماج الكبريت المشع في الغضاريف - مما يشير إلى أن هرمون للنمو يعمل بطريقة غير مباشرة على العظام عن طريق إنتاج عامل سمي بعمل إندماج الكبريت **sulfation factor** .

ومن المعروف الآن أن عامل إندماج الكبريت يتكون من عدة ببتيدات سميت سوماتوميدينات somatomedins . وأثبتت التجارب أن هرمون النمو المشع المحقون يجمع بسرعة في الكبد وليس في غضاريف العظام الطويلة . وتستخدم كلمة سوماتوميدينات somatomedins بصفة عامة للإشارة إلى عوامل النمو التي تتواجد في البلازما نتيجة لتأثير هرمون النمو . وتتشابه هذه العوامل في الصفات مع هرمون الإنسولين وتشجع إندماج الكبريت في الغضاريف . وتم عزل مائتين من البلازما بصورة نقية تطابق عليها تلك الخصائص سميت بعوامل النمو المشابهة للإنسولين



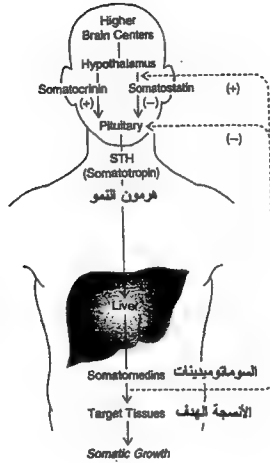
شكل (١٣-٤): رسم توضيحي لمستقبلات الإنسولين والـ IGF-I يبين التشابه بينهما في التركيب.

وطبقاً لنظرية السوماتوميديينات somatomedin hypothesis فإن هرمون النمو ليس له تأثير مباشر على الغضاريف لكنه يلبه عملية بناء الغضاريف chondrogenesis وما يتبعها من للنمو بطريقة غير مباشرة عن طريق السوماتوميديينات somatomedins . ورغم ذلك فإن الحقن الموضعي لهرمون النمو في القرص الغضروفي النامي بالجزء الأمامي من عظم الساق للفئران المنزوع منها النخامية ينشط نمو عظمي طولي لجانب واحد .. ويزداد عدد خلايا IGF-I في منطقة النمو . وقد أدى هذا إلى إستنتاج أن الـ IGF-I يتم إنتاجه في الخلايا الغضروفية المنقسمة بالقرص النامي إستجابة لهرمون النمو - وإن عدد الخلايا المحتوية على الـ IGF-I يرتبط مباشرة بعدد الخلايا الغضروفية المتشكلة والتي تم

تنبيهها محليا بواسطة آليات الإفراز الذاتي autocrine أو آليات الإفراز المحلي paracrine أو كلاهما . ويسبب هرمون النمو إنتاج موضعي لـ IGF-I بالتفرص الغضروفي على مستوى كل من الـ m-RNA والبروتين . وأوضحت الدراسات العملية (in vitro) على الخلايا الغضروفية أن كلا من هرمون النمو والـ IGF-I لها خلايا هدف مختلفة . وتأثيرات هرمون النمو على "الأنسجة المختلفة" يحتمل أن يتوسطها إنتاج موضعي لـ IGF-I أو somatomedins أخرى .

هرمون النمو المفرز من النخامية يعتبر ضروري للنمو الطبيعي في الإنسان وربما في معظم الفقرات الأخرى . ويتم تنظيم إفراز هرمون النمو عن طريق العوامل المنبهة لإفرازه (سوماتوكرينين somatocrinin) والمنبطة لإفرازه (سوماتوستاتين somatostatin) المفرزة من الهيبوثالامس . وفي الأشخاص البالغين تؤدي زيادة إفراز هرمون النمو إلى الإصابة بمرض تضخم الأطراف acromegaly . وينبه الـ IGF-I إفراز هرمون الهيبوثالامس للمنبط لإفراز هرمون النمو (somatostatin) ، كما يثبط بطريق مباشر إفراز هرمون النمو من النخامية . بجانب ذلك فإن حقن الـ IGFs في بطين المخ يؤدي إلى نقص واضح في إفراز هرمون النمو . ويوضح (شكل ١٣-٥) ملخص لتنظيم إفراز هرمون النمو وإنتاج السوماتوميدين (somatomedin) .

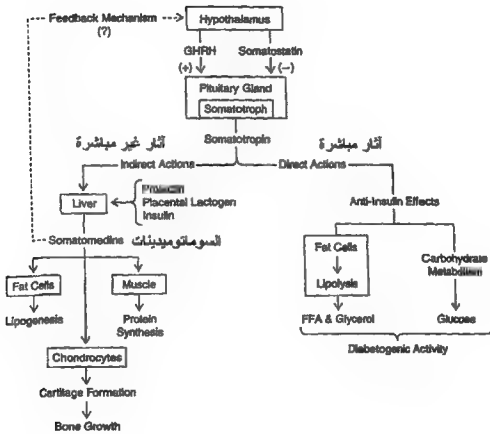
ويحدث هرمون النمو تأثيره على النمو بطريقة "غير مباشرة" عن طريق إنتاج IGF-I من الكبد - وبعد ذلك يؤثر IGF-I على النمو عن طريق تأثيره على الأنسجة العظمية والأنسجة الضامة وعلى أعضاء الجسم . وهناك هرمونات أخرى (مثل هرمون البرولاكتين - ولاكتوجين المشيمية - والإنسولين) قد تحدث جزءا من تأثيرها المحفز للنمو من خلال تأثيرها على إنتاج الكبد للعوامل المشابهة للإنسولين . وتجدر الإشارة إلى أن تركيب كل من البرولاكتين ولاكتوجين المشيمية تتماثل مع تركيب هرمون النمو . تركيز العوامل المشابهة للإنسولين (IGF) يبقى عند المستوى الطبيعي في الفئران الحوامل المنزوعة النخامية بالرغم من غياب هرمون البرولاكتين وهرمون النمو - لكن ينخفض مستوى العوامل المشابهة للإنسولين عقب الولادة مباشرة . وهذا يدل على أن هناك عوامل مشابهة لهرمون النمو يحتمل أن تكون هامة في إنتاج العوامل المشابهة للإنسولين خلال مراحل فسيولوجية محددة مثل الحمل .



شكل (١٣-٥) : تنظيم إفراز هرمون النمو بواسطة الموماتوستاتين والموماتوكرينين.

هرمون النمو له تأثير مباشر على عدد الخلايا الهدف (بالإضافة لتأثيره على إنتاج الكبد للعوامل المشابهة للإنسولين) .. وأفعال هرمون النمو هذه تعتبر مسببة

لمرض السكر diabetogenic . فعلى سبيل المثال يثبه هرمون النمو تحلل الدهون lipolysis وهذا يمد الجسم ببعض المواد اللازمة لتخليق السكر (مثل الجليسرول) - بجانب أنه يوفر إستخدام جلوكوز الدم كمصدر للطاقة . شكل (١٣-٦)
يبين التأثيرات المباشرة والغير مباشرة لهرمون النمو .

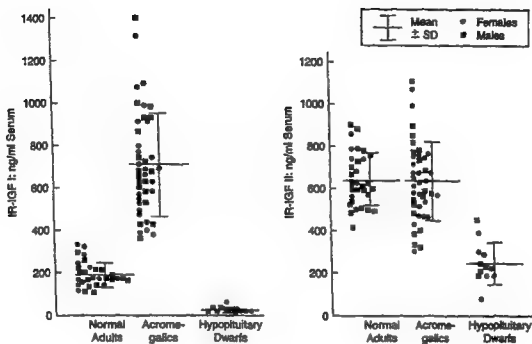


شكل (١٣-٦): ملخص للتأثيرات المباشرة والغير مباشرة لهرمون النمو على النمو والتنميط الغذائي.

العلاقة بين مستوى هرمون النمو ومستويات IGFs بالبالازما موضحة في شكل (١٣-٧) . وكما هو متوقع فإن الأشخاص المصابين بالنقرم للراجع لتقص نشاط النخامية يعانون أيضا من مستويات منخفضة جدا من IGF-I و IGF-II . أما الأشخاص المصابون بمرض تضخم الأطراف فعندهم مستويات عالية جدا من IGF-I في حين أن مستوى IGF-II مماثل للطبيعي . وكما هو الحال مع IGF-I يعتمد إنتاج IGF-II أيضا على هرمون النمو - لكن تظهر هذه العلاقة فقط عندما تنخفض مستويات هرمون النمو عن الطبيعي . وتشير هذه النتائج إلى أن تنظيم إنتاج IGF-I يتم بطريقة مختلفة عن إنتاج IGF-II . بعض الأطفال قصار القامة الذين يعانون من نقص إفراز هرمون النمو التلقائي .. لكنهم يستجيبون لحقن هرمون النمو بزيادة إفراز IGFs في الدم ، هؤلاء الأطفال يستفيدون من المعاملة بهرمون النمو أو IGF-I ويزداد معدل نموهم .

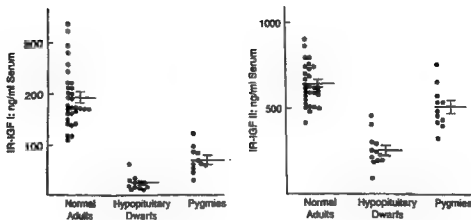
النقرم في كلاب الشيرد الألمانية قد ينتقل وراثيا كصفة متجذبة بسيطة - وينشأ نتيجة نقص في هرمون النمو مما يسبب نقص في مستويات IGF-I في الدم. ونقص النمو في سلالة الفئران القزمة (المسماة little) راجع لنقص جزئي في إنتاج هرمون النمو - كما أن نخاميات هذه الفئران لا تستجيب مطلقا لمنبه إفراز هرمون النمو (somatocrinin) .. لكن يمكن تثبيبه إفراز هرمون النمو بواسطة dibutyl cyclic AMP أو المواد التي ترفع مستويات cyclic AMP . هذه الملاحظات تشير إلى وجود قصور في المرحلة المبكرة من إفراز هرمون النمو بواسطة السوماتوكرينين نتيجة خلل في الارتباط بالمستقبلات أو في نقل الإشارة إلى داخل الخلية .

قصر القامة في الأقزام الإفيقيين African Pygmy كان لغزا لعدة قرون. وقصر القامة في هؤلاء الأقزام قد يكون راجعا لعدم إستجابة الأعضاء النهائية (الهدف) end organs لـ IGFs ، لكن لوحظ أيضا إنخفاض مستويات IGF-I في دم هؤلاء الأقزام (شكل ١٣-٨) . وعلى عكس ما يحدث في النقرم للراجع لإنخفاض نشاط النخامية فإن مستويات IGF-II توجد قريبة من التركيزات الموجودة في الأفراد البالغة الطبيعيين . ولذا فإن المستويات الطبيعية من IGF-II غير كافية لتشجيع النمو الطبيعي في حالة غياب IGF-I على الأكل في الأقزام - وبذلك فإن دور IGF-II في النمو غير واضح . وهذه الملاحظات عن الأقزام الأفريقيين تبدو متوافقة مع ما يحدث في حالة التعرض لمستويات تغذية منخفضة.



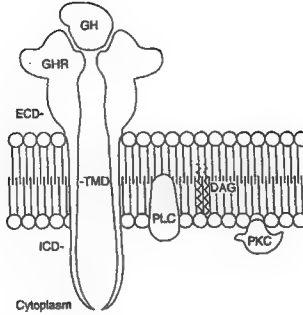
شكل (١٣-٧): تركيزات العوامل المشابهة للإنسولين (IGF-I و IGF-II) في السيرم وعلاقتها بمستويات هرمون النمو في الأشخاص البالغين الطبيعيين وفي حالة زيادة أو نقص نشاط النخامية.

يتم تنشيط مستقبلات هرمون النمو بعد ارتباط الهرمون بها وهذا ينشط النمو وعمليات التحول للغذائي (الميتابوليزم) في خلايا العضلات والعظام والخلايا للغضروفية . هذا المستقبل عبارة عن واحد من مجموعة المستقبلات الموجودة على أنواع مختلفة من الخلايا ، وهي عموما تؤدي إلى نمو وتشكل الخلايا . وتصنف كل هذه المستقبلات كعائلة واحدة كبيرة تسمى hematopoietic super- family . وكما هو الحال مع مستقبلات التيروسين كيناز tyrosine kinases فإن أعضاء



شكل (١٣-٨): تركيزات العوامل المشابهة للإنسولين (IGF-I و IGF-II) في
 المسيرم في الأشخاص الطبيعيين وفي حالة نقص نشاط الغدة
 وفي الأقزام الأفريقيين.

مجموعة المستقبلات هذه توجد مرتبة في ثلاث مقاطع وتشمل : مقطع رابط يـ
 على سطح الخلية الخارجى (ECD) extracellular domain ، وقطعة واحدة تعبر
 الغشاء الخلوى (TMD) transmembrane domain ، ومقطع يبرز داخل الخلية
 (ICD) intracellular domain له وظيفة غير معروفة وهو غير متمثل داخل
 أفراد هذه المجموعة . وكما هو الحال مع مستقبل للـ tyrosine kinases فإن الآلية
 التى تنتقل بها المعلومات عبر الغشاء بعد ارتباط الهرمون مع المستقبل وتؤدي إلى
 حدوث الإستجابة الخلوية .. هذه الآلية غير معروفة بالضبط . كما أن طبيعة الرسل
 داخل الخلية intracellular messengers - إذا كانت موجودة - لم يتم تحييدها .
 وشكل (١٣-٩) يبين آلية عمل هرمون النمو .



شكل (٩-١٣): خطوات نقل إشارة هرمون النمو (شرح مفصل لمستقبل هرمون النمو مبين في الفقرة السابقة).

ظاهرة لارون **Laron syndrome** هي خلل في النمو بسبب صفة وراثية متحية وتحدث نتيجة تكرار زواج الأقارب - والأفراد المصابة لا تستجيب لهرمون النمو . ويحدث تقزم في هؤلاء الأفراد بالرغم من وجود تراكيزات عالية من هرمون النمو في الدم بجانب أن تركيب الهرمون لا يختلف عن تركيب هرمون النمو في الأفراد الطبيعيين . مستويات IGF-I منخفضة بدرجة كبيرة في دم هؤلاء الأفراد ولا يزيد مستويات IGF-I بعد الإعطاء الخارجي لهرمون النمو بالحقن . سبب ظاهرة لارون هو أن "الكبد لا تستجيب لهرمون النمو" الموجود بالدم نتيجة وجود "خلل في مستقبلات هرمون النمو" - وتوجد هذه الظاهرة بدرجة أكبر في الإناث .. حيث يحدث وفاة معظم الذكور المصابة في المرحلة الجنينية المبكرة . كذلك قد يتأثر إفراز IGF-I بعوامل أخرى خلاف هرمون النمو - مثل الحالة الغذائية للفرد . فمثلا يمكن أن يؤدي الصوم أو سوء التغذية إلى مستويات منخفضة جدا من IGF-I .. وهذه

المستويات قد تزداد بعد عودة التغذية . ومن المحتمل أن قصور النمو للراجع لأمراض الكلى أو مرض السكر قد يكون نتيجة خلل في إفراز IGF-I .

ويوجد بروتين رابط للهرمون للنمو (GH-BP) GH-binding protein فى البلازما فى الإنسان - حيث أن ٤٠ - ٥٠ % من هرمون النمو الموجود فى الدم فى الإنسان الطبيعى ترتبط فى شكل معقد مع البروتين الرابط وهذا يمثل صورة تخزينية لهرمون النمو ويؤدى إلى تحديد كمية الهرمون المتاحة للارتباط بالمستقبلات . ويبدو أن تكوين البروتين الرابط للهرمون فى الإنسان هو نتيجة لقيام الإنزيمات للمعالجة للبروتين بفصل مستقبلات هرمون النمو من سطح خلايا الكبد . ومن المعروف أن IGF-I يتواجد بكمية قليلة بصورة حرة فى البلازما فى حين أن معظمه يوجد على شكل معقد مع بروتين رابط - وليس من المعروف أيهما الصورة النشطة فسيولوجيا . ومن المحتمل أن يعمل البروتين الرابط على التفاعل مع الخلايا الهدف وبالتالي يسهل توصيل الهرمون لمستقبلاته .

الآمان فى إستخدام هرمون النمو : أصبح من المقبول الآن إعطاء هرمون النمو كعلاج لقصر القامة فى الأطفال - لكن قد يستخدم الهرمون أحيانا فى حالات أخرى لا تعانى من نقص إفراز هرمون النمو . إعطاء الهرمون لهؤلاء الأفراد قد يزيد معدل نموهم لكن ليس من المعروف كيف سيكون تأثير الهرمون على طولهم النهائى عند البلوغ . كما توجد خطورة من إستخدام هرمون النمو لإحداث تغيرات فى نمو أشخاص لأغراض رياضية أو إجتماعية بدلا من إستخدامه لعلاج قصر القامة .

وتم إستخدام هرمون نمو الماشية المنتج بواسطة الهندسة الوراثية (bovine GH, bGH) لإحداث زيادة فى إنتاج الأبقار من اللبن على نطاق واسع فى السنوات الأخيرة . وقد شكلت لجان مستقلة من المعاهد القومية للصحة (NIH) الأمريكية لإقرار مدى الآمان فى إستخدام هرمون النمو البقرى bGH على صحة الإنسان . وقد قررت هذه اللجان أن القيمة الغذائية وتركيب اللبن واللحم من الأبقار المعاملة بهذا الهرمون تتماثل مع تلك الناتجة من الأبقار الغير معاملة . كما وافقت منظمة الأغذية والأدوية (FDA) الأمريكية على إستخدامه وقررت أن هذا الإستخدام ليس له مخاطر على صحة الحيوان المعامل أو المستهلكين . لهذا فإن هرمون للنمو المخلوق وراثيا يمكن إستخدامه كتقنية حديثة لزيادة الكفاءة الإنتاجية لحيوانات اللبن واللحم .

هرمون الإنسولين Insulin

الدور الرئيسى لهرمون الإنسولين هو تنظيم تمثيل الكربوهيدرات فى الإنسان وغيره من الفقريات - لكنه يؤثر أيضا بدرجة كبيرة على عمليات النمو فى الحيوان والإنسان . فعلى سبيل المثال ينخفض معدل النمو فى الأطفال المصابين بمرض السكر على الرغم من وجود مستوى طبيعى لهرمون النمو - فى حين تحدث زيادة فى طول قامة الأطفال المولودين لأمهات مصابة بتضخم فى جزر لانجرهانز وزيادة فى إفراز الإنسولين . وهذا ليس مستغربا إذا وضعنا فى الاعتبار التماثل فى التركيب بين الإنسولين والـ IGFs ومستقبلاتهم . ومن المؤكد وجود دور للإنسولين كمُشجع للنمو - ومن المعروف حدوث زيادة فى هدم البروتين عند غياب الإنسولين . ولا بد من تواجد الإنسولين لكى يؤدى هرمون النمو دوره البنائى الكامل - ويعزى ذلك إلى أن الإنسولين له دوره للفعل فى إدخال الجلوكوز للعضلات ليمد الخلايا بالطاقة اللازمة لبناء البروتين . كما يزيد الإنسولين من اندماج الأحماض الأمينية فى العضلات وهذا للفعل لا علاقة له بتأثير الإنسولين على تمثيل الجلوكوز . ويرجع ذلك إلى تأثير مباشر للإنسولين على زيادة دخول الأحماض الأمينية إلى الخلايا - وكذلك إلى أثر الإنسولين على زيادة قدرة الريبوسومات على ترجمة m-RNA لتخليق البروتين .

ومن المعروف أن التركيزات العالية من الإنسولين (كما يحدث فى حالة عدم الاستجابة للإنسولين) تنبه النمو الكلى للجسم عن طريق إرباط الإنسولين بتجاذب منخفض مع مستقبلات الـ IGFs . وفى هذه الحالات يوجد نقص فى مستقبلات الإنسولين فى حين أن أعداد مستقبلات IGFs تكون طبيعية . والمستويات العالية من الإنسولين فى الدم تسبب زيادة فى نمو الأطراف وتضخم الكلية وغدد الأدرينال بسبب تدخل الإنسولين مع مستقبلات IGFs (شكل ١٣-٤) .

هرمون البرولاكتين (PRL) Prolactin

فى أنثى الثدييات يلعب هرمون البرولاكتين دورا هاما فى تخليق اللبن - وهذه الوظيفة تتطلب وجود غدد لبنية نامية ومتطورة . ونظرا للتشابه فى التركيب بين هرمون البرولاكتين وهرمون النمو فليس مستغربا أن يكون الكثير من تأثيرات البرولاكتين لها علاقة بالنمو خصوصا تلك المشتركة فى عمليات التماسل .

وهرمون البرولاكتين (بجانب الإستروجينات وإسترويدات الأدرينال) لازم لنمو قنوات الثدي خلال مرحلة ما قبل وبعد البلوغ لتكوين الغدد الثديية المكتملة في الأنثى الناضجة . وزيادة إفراز البرولاكتين حتى في غياب كميات كافية من الإستروجينات (كما يحدث في حالة وجود أورام مغزلة للبرولاكتين في الرجال أو في النساء بعد توقف الطمث) غالبا ما تؤدي إلى تضخم الثدي . كما ينبه البرولاكتين إنتاج السوماتوميدينات somatomedins بواسطة كبد الفئران - ولهذا فمن المحتمل أن يؤثر على النمو العام للجسم عن طريق فعل مشابه لفعل هرمون النمو .

كما أن لهرمون البرولاكتين تأثيرات هامة "منشطة للجهاز المناعي" - حيث يعتبر بمثابة عامل نمو للخلايا الليمفاوية ويزيد من الإستجابات المناعية لخلايا T-T-cells). كما يتم تخليق وإفراز هرمون البرولاكتين بواسطة خلايا الدم وحيدة النسوة - ولهذا فهو يمكن النظر إليه على أنه "عامل نمو ذاتي الإفراز autocrine growth factor" لتكاثر الخلايا الليمفاوية . ومن المعروف أنه في آليات الإفراز الذاتي تكون للخلاية القدرة على إفراز الهرمون وعلى الإستجابة له بواسطة مستقبلات متخصصة .

لهرمون البرولاكتين أيضا تأثيرات مباشرة على نمو ووظائف الغدد الجنسية (المبيض والخصية) ، وفي بعض الحالات يؤثر على الغدد الجنسية من خلال تحفيز عمل الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية gonadotropins . وفي القريبات الغير ثديية يوجد لهرمون البرولاكتين تأثيرات لها علاقة بالنمو : مثل تنشيط نمو الذيل والخياشيم في البرمائيات ، وإعادة نمو أطراف السمندل salamander ، وإعادة نمو الذيل في السحالي . كما أن التغيرات التركيبية العديدة التي تحدث في جلد السمندل عند إنفعاذه في الماء (water-drive) تحتاج إلى هرمون البرولاكتين . كما أنه يسبب نمو الحوصلة اللبنية crop-sac في الحمام ، وكذلك تنظيم التغيرات في خلايا البشرة عند رقاد اليمام على البيض .

هذا ويوجد تشابه كبير في أجزاء المستقبلات الموجودة خارج أو داخل الخلية لهرمون البرولاكتين وهرمون النمو مما يدل على نشأتها من أصل واحد . وكما هو الحال مع هرمون النمو لم يتم التوصل إلى الآلية التي تستخدم لنقل إشارة هرمون البرولاكتين إلى داخل الخلية . ومن المعروف أنه لا يوجد تأثير واضح لهرمون البرولاكتين على cyclic AMP - أو cyclic GMP - أو inositol

phospholipids - أو عمليات القسفرة - أو أيونات الكالسيوم - أو مسر
الأيونات . كما أن مستقبلات البرولاكتين وهرمون النمو ليست tyrosine kinases

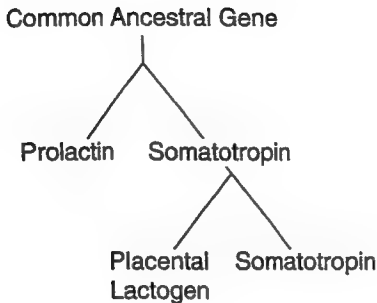
لاكتوجين المشيمة (PL) Placental Lactogen

خلال فترة الحمل تفرز المشيمة هرمونات تدعم وظائف النخامية وغدد الأم
الجنسية. فبالإضافة لإفراز هرمون المشيمة المنشط للغدد الجنسية chorionic
gonadotropin وعدة هرمونات إسترويدية ، تخلق المشيمة وتفرز أيضا هرمون
chorionic somatomammotropin . ورغم أن الأخير يماثل هرمون النمو
فى التركيب إلا أنه ليس له نشاط معنوى مشجع للنمو - ولكن له تأثير كبير على الغدد
اللبنية ولذا سمي أيضا بلاكتوجين المشيمة (PL) . فى الإنسان يظهر لاکتوجين
المشيمة فى دم الأم الحامل مبكرا بعد ستة أسابيع من الحمل ويصل لتركيز يبلغ ثلاثة
أضعاف تركيز هرمون النمو فى الدم خلال الثلث الثانى من فترة الحمل second
trimester . ويتم تخليق لاکتوجين المشيمة بخلايا التروفوبلاست الثلاثة
syncytiotrophoblastic epithelial cells الموجودة بخمات كوريون المشيمة .

لاكتوجين المشيمة يزيد من دخول الكبريت إلى غضاريف الفقران منزوعة
النخامية فى الحيوان الحى (in vivo) وفى التحضيرات المعملية (in vitro). كما
ينبه أيضا نمو وتخليق بروتين اللين فى أنسجة الغدد للبنية فى الفأر (in vitro) .
كما ينشط الهرمون أيضا تطور وإنضاج خصيات الفقران الغير ناضجة المنتزعة
وراثيا . وأفعال الهرمون هذه تماثل بيولوجيا فعل هرمون البرولاكتين الأسمى .
ويحلكى هرمون لاکتوجين المشيمة فى فعله فعل هرمون النمو على معظم أنسجته
الهدف لكن بفاعلية تقل كثيرا عن فاعلية هرمون النمو النخامى . هذا ولا توجد دلائل
على أن هرمون لاکتوجين المشيمة يمكنه أن يزيد من النمو فى الطول فسى الأقسام
الذين يعانون من نقص نشاط الغدة للنخامية . وكما هو متوقع فإن هذا الهرمون قد
وجد ليلعب أدوارا محددة لها علاقة بالحمل والتتامل . وإفراز الهرمون فى المرأة
خلال الثلث الثانى من الحمل قد يعضد من فعل هرمون جوناوتروپين المشيمة
choriogonadotropin على الجسم الأصفر فى طور الإضمحلال .

والدور الرئيسي لهرمون لاكتوجين المشيمة هو تنبيه تطور الغدد الثديية لثناء فترة الحمل دون أن يكون له دور حقيقي في إفراز اللبن - لكن البرولاكتين المفزر من النخامية هو الذى يحدث بدء إفراز اللبن بعد الولادة مباشرة. كذلك فمن المحتمل أن يقوم لاكتوجين المشيمة بتغيير ميتابوليزم الأم بهدف توفير إمدادات كافية للجنين من الجلوكوز والأحماض الأمينية والمعادن خلال الجزء الأخير من الحمل الذى تزداد فيه كثيرا الإحتياجات اللازمة لنمو الجنين . وخلال النصف الثانى من فترة الحمل يعتبر لاكتوجين المشيمة واحدا من العوامل الحديدة التى تضاد فعل الإنسولين فى دم الأم - مما يسهل إتاحة الجلوكوز والأحماض الأمينية للجنين . وبهذا للفعل يمكن اعتبار إفراز المشيمة لهذا الهرمون بمثابة منه "غير مباشر" لنمو الجنين فى الرحم . كما قد يكون للهرمون تأثير منه "مباشر" على نمو الجنين - حيث وجد أن لاكتوجين المشيمة المتحصل عليه من الأغنام ينشط تخليق الجليكوجين فى خلايا كبد لجنة الفئران والأغنام كما ينبه دخول aminoisobutyric acid إلى عضلات الحجاب الحاجز فى لجنة الفئران . كما ينبه الهرمون أيضا نشاط ornithine decarboxylase فى كبد لجنة الفئران وإفراز السوماتوميدىن من لنسجة الأجنة والبالغين . كل هذه للملاحظات تشير إلى أن للاكتوجين المشيمة نورا فى نمو وتطور الأجنة (شكل ١٣-٥) .

كل من البرولاكتين وهرمون النمو فى الإنسان عبارة عن سلسلة واحدة من عديد الببتيدات تحتوى على ١٩١ حمض أمينى وكل منهما به رابطتين مسن ثنائية الكبريت . كما يتماثل تركيبهم الأولى بدرجة ٨٥ % حيث يتطابق ١٦٢ حمض أمينى فى كل منهما وتحتل نفس المواقع فى المركبين . وهذه الدرجة الكبيرة من التماثل فى التركيب بين لاكتوجين المشيمة الأكمى (hPL) وهرمون النمو فى الإنسان وفى الأغنام يدل على أن السلسلة الببتيدية نشأت من حدوث إزدواج حديث نسبيا لجين هرمون النمو (شكل ١٣-١٠) بدلا من جين البرولاكتين . هذا وقد وجد لاكتوجين المشيمة مماثل مناعيا لـ hPL فى بلازما عدة ثدييات منها القردة والماعز والأبقار والأغنام والهامستر . وبصفة عامة يبدأ مستوى لاكتوجين المشيمة فى الارتفاع عند أو قبل منتصف فترة الحمل وغالبا ما يظل الممستوى مرتفعا حتى الولادة .



شكل (١٣-١٠): نظرية نشوء وتطور هرمونات النمو والبرولاكتين ولاكتوجين المشيمة.

□ □ □

العوامل المنبهة لنمو الأعصاب

Neurotropic Growth Factors

هناك عدة عوامل نمو ببتيدية تعمل على تنظيم تشكل ونمو كلا الجهاز العصبي المركزي والجهاز العصبي الطرفي . والأمراض المرضية لواصلد أو أكثر من الاختلالات العصبية مثل مرض فقد الذاكرة (الزهايمر Alzheimer) له علاقة بعوامل النمو العصبية هذه .

١. عامل نمو الأعصاب (NGF) Nerve Growth Factor :

يزداد نمو وتشكل المكونات الحسية والحركية للجهاز العصبي الطرفي بواسطة عوامل تفرزها أنسجتها الهدف السطحية .. بجانب ذلك فإن الإتصال العصبي الكامل

والمواد الداعمة التي تفرزها النُهُليات العصبية تعتبر أساسية للتطور الطبيعي لهذه الأنسجة الهدف . وتوجد أدلة عديدة تشير إلى أن رسل كيميائية معينة تعتبر ضرورية في هذه العلاقة المتبادلة بين الأعصاب والأنسجة الهدف .

أول هذه المواد مسمى عامل نمو الأعصاب (NGF) والذي عزل من بعض الأورام الليفية في الفأر mouse sarcomas - كما وجد أيضا في سم اللعاب وفي الغدد اللعابية تحت الفكين لذكور الفئران البالغة . يتم تخليق NGF لدخول الخلايا الأنبوبية tubular cells لغدد تحت الفك ويعتمد إنتاجه على الأندروجين - وترتفع مستويات NGF بالغدد اللعابية في أنثى الفأر خلال فترات الحمل والرضاعة عندما ترتفع مستويات الأندروجين . وعند إعطاء هرمون التستوسترون لإناث الفئران تنضج الخلايا الأنبوبية ويرتفع بدرجة كبيرة محتوى الغدد اللعابية من الـ NGF . وبالعكس يؤدي خمول ذكور الفئران إلى إضعاف الخلايا الأنبوبية وإنخفاض حاد في محتوى الغدد اللعابية من الـ NGF .

وقد اكتشف مبكرا أن الغدد اللعابية تحت الفك في الفئران تخلق وتفرز في اللعاب كميات كبيرة من NGF وأن تخليق هذا الجزء البروتيني يخضع لتحكم هرموني التستوسترون والثيروكسين وأن تركيز الـ NGF في لعاب ذكور الفئران يبلغ ١٠ أضعافه في الإناث - لكن كل هذه المعلومات ظلت غير مفهومة لفترة طويلة. أضف إلى هذا أن محاولات إثبات وجود الجزء في الدم لم تنجح - وأن نزع الغدد اللعابية من ذكور الفئران (الذي يحرم الفئران من كميات كبيرة من NGF) لم يؤد إلى تأثيرات ضارة على الخلايا العصبية السمبثاوية والحسية . كل هذه المعلومات لم تعضد نظرية أن الـ NGF من اللعاب يجد طريقه للخلايا الهدف . النظرية البديلة نشأت من تجارب عزلت فيها ذكور الفئران البالغة لمدة ٦ - ٩ أسابيع ثم تم تجريبيًا إحياء معارك بينها . وقد أدى هذا إلى إفراز قدر كبير من NGF إلى الدم .. والذي يمكن منعه عن طريق نزع الغدد اللعابية . وحيث أن حقن الـ NGF يؤدي إلى زيادة في وزن وحجم غدد الأدرينال وإلى تثبيط تخليق إنزيم tyrosine hydroxylase وهو الإنزيم المحدد في تخليق كاتيكولات الأمين - كل هذا يشير إلى أن إفراز الـ NGF في اللعاب هو أداة هامة لآليات الدفاع أو الهجوم في ذكور الفئران عندما تشترك في قتال مع أفراد من نفس الجنس .

الخلايا للهدف الأساسية للـ NGF هي الخلايا العصبية السمبثاوية بعد العقد العصبية والتي تستجيب لهذا العامل طوال الحياة . حقن أجسام مضادة للـ NGF في الفأر حديث الولادة أو في جنين الكتكات يسبب هدم كامل تقريبا للجهاز العصبى السمبثاوى . وهذا يدل على أن هناك NGF يفرز داخليا وهو ضرورى لتطور الجهاز العصبى السمبثاوى وكذلك للمحافظة على سلامة خلايا الجهاز السمبثاوى طوال الحياة .

الـ NGF فى لعاب الفأر عبارة عن جزئ معقد التركيب يتكون من ثلاث وحدات subunits من السلاسل الببتيدية (ألفا ، بيتا ، جاما) وكل من هذه الوحدات عبارة عن زوج من الجزيئات المتطابقة . يرتبط زوج وحيدة (بيتا) مع بعضه بواسطة روابط غير تساهمية noncovalent bonds . والوحيدة بيتا فقط هي التي تحتوى على نشاط منبه لنمو الأعصاب . ويعتمد النشاط البيولوجى للـ NGF على التركيب المزدوج dimeric للجزئ . ويخلق للـ NGF كبدائى precursor بيتيدى يسمى pro-NGF .. ويتم بعد ذلك فصل سلاسل بيتا الفردية بواسطة الوحدة جاما (γ) التي تعتبر بمثابة إنزيم endopeptidase . كذلك فإن الوحدات ألفا (α) ربما تلعب أدوارا فى المحافظة على سلامة معقد جزئ الـ NGF فى الحبيبات الإفرازية .

ويوجد تماثل فى التركيب بين الـ NGF وبداى الإنسولين proinsulin - كما يوجد تماثل كبير فى النشاط البيولوجى لكلا المركبين . وكلاهما يرتبط فى البداية مع غشاء الخلية مما ينتج عنه إسراع فى العمليات البنائية المسببة لنمو الخلايا مثل تخليق الـ RNA وتكوين الـ polysomes وتخليق البروتين والليبيدات . ويمكن اعتبار الـ NGF على أنه هرمون نشأت جيناته من سلف جين بداى الإنسولين - لذا فإن آلية عمله على الخلايا العصبية تتماثل مع آلية عمل الإنسولين على أنسجته الهدف . ويستطيع الإنسولين وبداى الإنسولين أن يتنافسوا بدرجة محدودة مع الـ NGF على ارتباطه بمستقبلاته .

بعد الارتباط المبثلى لـ NGF مع غشاء الخلية يتم إدخاله إلى جسم الخلية بالنقل المحورى المضاد لإتجاه النقل الطبيعى retrograde axonal transport . والجدير بالذكر أن الإنسولين يتم إدخاله إلى خلاياه الهدف بطريقة مماثلة ليحدث تأثيراته الفسيولوجية . ارتباط الـ NGF يكون فقط مع مستقبلاته بسطح الخلايا

الهدف لأن الأعصاب الحركية التي تستطيع إبحال ونقل سم التيتانوس تفشل في إبحال NGF . وبالمثل فإن الأعصاب الباراسمبثوية الكولينرجية (والتي تمثل الأعصاب الحركية في أنها لا تستجيب للتأثيرات الليولوجية للـ NGF) لا تستطيع نقل الـ NGF .

تأثيرات NGF على الخلايا العصبية تشمل تخليق إنزيمات معينة مثل tyrosine hydroxylase و dopamine β -hydroxylase اللذين يشتركان في نقل الإشارات العصبية الأدرينية . وبينه NGF نمو الليفة العصبية وهو فعل لا يعتمد على RNA .. مما يشير إلى أن أثر الـ NGF على نمو الليفة العصبية يحدث عن طريق فعل إختياري على مرحلة معينة من تخليق البروتين التالية لعملية التسخن transcription . إنزيم ornithine decarboxylase يعتبر الإنزيم المحدد في تخليق عديد الأمينات polyamines ويلعب دورا هاما كمنظم للإنقسام ونمو الخلية - وحقن NGF في بطين المخ يؤدي إلى زيادة كبيرة في نشاط هذا الإنزيم .. كما أن هرمونات قشرة الأدرينال لازمة ليقوم الـ NGF بزيادة نشاط هذا الإنزيم .

ومن الواضح أن وظيفة الـ NGF هي استمرار نشاط وحياة الأعصاب السمبثوية والخلايا العصبية الحسية الشوكية خلال فترات محددة من تطورها . كما يتحكم في توجيه نمو الألياف العصبية السمبثوية في اتجاه استجبتها الهدف . وبصرف النظر عن اسمه فإن NGF لا يسبب إنقسام الخلايا العصبية - لكن يوجه نمو الألياف العصبية ويرشدها إلى أعضائها الهدف .. ويشجع استمرار حياة مجموعات قليلة فقط من الخلايا العصبية والتي تشمل الأعصاب السمبثوية والأعصاب الحسية .

كذلك قد يكون الـ NGF دورا فسيولوجيا كعامل منبه لنمو الأعصاب في الجهاز العصبي المركزي للثدييات .. لأن هناك دلائل على إحتواء المخ على NGF ، والـ NGF(m-RNA) ، ومستقبلات للـ NGF ، وعلى خلايا عصبية مستجيبة للـ NGF . ويبدو أن أحد وظائف الـ NGF بالجهاز العصبي المركزي هو تنظيم تشكل النموات الخارجة من الأعصاب الكولينرجية الموجودة في أنوية مختلفة بقاعدة المخ الأمامي . كما يمنع الـ NGF إضمحلال الخلايا العصبية الكولينرجية الموجودة بالفواصل الوسطى بمخ الفأر والذي يحدث في العادة عقب قطع محاور هذه الخلايا العصبية . الفئران المصابة lesioned تعاني من عجز في التعلم والذاكرة - ويسؤدي حقن الـ NGF بمخ هذه الفئران إلى القتل على عجز الذاكرة ربما من خلال منع

إضمحلال هذه الخلايا العصبية . هذا وهناك أمل فى إمكانية منع تدهور الخلايا العصبية للكولينرجية فى مخ مرضى فقد الذاكرة (الزهايمر Alzheimer) أو فى التقليل من أعراض المرض عن طريق العلاج بالـ NGF أو ببعض العقاقير التى تحاكي نشاط الـ NGF فى المخ .

٢. عوامل أخرى منبهة لنمو الأعصاب

Other Neurotropic Factors:

نظرا لمتعدد أنواع الخلايا العصبية فقد تم عزل أنواع أخرى عديدة من عوامل نمو الأعصاب.

(أ) عائلة عامل نمو الأعصاب ومستقبلاتها The NGF Family

and its Receptors : العائلة الجينية للعوامل المنبهة للأعصاب تشمل : عامل نمو الأعصاب (NGF) ، وعامل المخ المنبه للأعصاب brain-derived neurotropic factor (BDNF) ، ومنبه الأعصاب رقم ٣ neurotrophin-3 (NT-3) ، ومنبه الأعصاب رقم ٤ neurotrophin-4 (NT-4) . وقد وجد حديثا فى الثدييات (NT-5) ويعتقد أنه نظير NT-4 الذى وجد فى الضفدع . وتتبع هذه العوامل كميات محدودة فى الأنسجة الهدف وتتوسط التفاعلات الخلوية المنظمة لحياة الخلايا العصبية أثناء فترة موت هذه الخلايا التى تحدث طبيعيا خلال مرحلة تطورها . وتحتوى هذه العوامل على ١١٥ - ١٣٠ حمض أميني وتشارك فى ٥٠ % على الأقل من نتائج الأحاض الأمينية بها .

(ب) عامل العضو الهدف المنبه للأعصاب Target-derived

Neurotropic Factor : معالجة أجنة الدجاج بمستخلصات غير نقية أو نقية جزئيا من الأرجل الخلفية لأجنة (عمرها ما بين ٨ - ٩ أيام) وذلك خلال فترة موت الخلايا الذى يحدث طبيعيا (من اليوم ٥ - ١٠) .. ينقذ عددا كبيرا من الخلايا العصبية الحركية motoneurons من الإضمحلال - وتتوقف هذه الإستجابة على حجم الجرعة المعطاة . وإعطاء هذه المستخلصات لم يؤثر على حياة الخلايا العصبية الحسية والميسثالية والباراسمبثالية . أما حقن هذه المستخلصات من الأرجل الخلفية يوميا فيقتل جزئيا موت عدد كبير من الخلايا العصبية الحركية الذى يحدث عقب

الإزالة المبكرة للأرجل الخلفية (عضو هدف). وتدل هذه النتائج على وجود عامل منبه للأعصاب ينتج من عضو هدف ويشارك في المحافظة على حياة الخلايا العصبية الحركية في الحيوان الحى (in vivo) .

(ج) الإنسولين وعوامل النمو المشابهة للإنسولين Insulin and IGFs

: تحتاج عدة أنواع من الخلايا إلى الإنسولين والـ IGF-I و IGF-II لكى يتم نموها وتكاثرها على أكمل وجه . هذه العوامل تنشط أيضا تكاثر الخلايا الجرثومية السمبثالية sympathetic neuroblasts المنماة معمليا مما يعنى أن لها دورا منظما تلعبه خلال دورة إنقسام الخلايا العصبية الجنينية (neuroblasts) التى تحدث خلال مراحل تطور الجنين . وعندما يحدث تشكل نهائى للخلايا العصبية فإنها تتوقف عن الإنقسام - ومع هذا فإن أغشية هذه الخلايا تحتوى على مستقبلات للإنسولين والـ IGF-I و IGF-II . وقد اكتشف وجود هذه العوامل الثلاثة بالمخ اللتام النصج باستخدام الطرق الكيمائية المناعية - لكن الـ IGF-II هو أكثر هذه العوامل وفرة بالمخ . وتشير هذه الملاحظات إلى أن الإنسولين والـ IGFs تلعب أيضا دورا فى الجهاز العصبى الناضج .. وهذا الدور يتضمن المحافظة على وظيفة وحياة الخلايا العصبية .

٣ . الموت الطبيعى للخلايا Apoptosis :

عبارة عن طريقة تموت فيها الخلايا وتتفصل عن الأنسجة كخلايا فردية . وهذه الحالة يمكن النظر إليها على أنها مضادة للإنقسام الجسمى للخلايا mitosis ومماوئة له فى القوة - ولذا فهى تلعب دورا أساسيا فى المحافظة على أنسجة متجددة . ويرجع لهذه العملية معظم أو كل الموت المبرمج للخلايا المسئول عن إعادة تشكيل الأنسجة remodeling خلال تطور الحيوانات الفقرية . كما أنه هو المسئول عن التقد فى الخلايا الذى يصاحب إضعفلال الأنسجة فى البالغين نتيجة نقص الإفراز الهرمونى والمنبهات الأخرى - وعن الموت الفسيولوجى لخلايا الأنسجة بعد إنتهاء مدة حياتها. وهذا للتوازن الدخلى فى عدد الخلايا يتم إنجازه عن طريق وجود أو غياب هرمونات معينة أو عوامل نمو مثل الـ NGF . وتطلل الخلايا الليمفاوية lymphocytolysis تحت تأثير الجلوكوكورتيكويدات يعطى مثلا جيدا على مسوت الخلايا تحت تأثير هرمونى - وهذا الموت الذى له سبب فسيولوجى يختلف تماما عن

الموت الموضعي بالنسيج الحسى necrotic death والذي ينشأ عن الإصابة بالصدمات trauma . العقاقير التي تثبط تخليق البروتين تمنع موت الخلايا apoptosis مما يشير إلى أن هذا الموت المبرمج للخلايا يتطلب وجود بروتينات معينة تسمى البروتينات الإنتحارية (suicide proteins) .



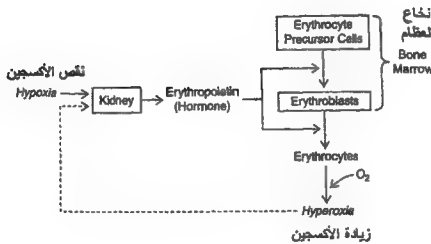
عوامل النمو المنشطة لتكوين الدم Hematopoietic Growth Factors

عملية تكوين الدم hematopoiesis هي عملية تجديد وإحلال لخلايا الدم التي إنتهت مدة حياتها بالإضافة إلى تكوين باقى عناصر الدم المخلقة formed elements . عملية تخليق كرات الدم الحمراء erythropoiesis هي جزء من هذه العملية الأكبر وتشمل فقط الخطوات التي تبدأ من ظهور الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء (erythroid progenitor cells) وتنتهى بتكوين خلايا الدم الحمراء الكاملة النضج . وينظم تشكّل وإنتاج خلايا الدم الحمراء والبيضاء بواسطة عدد من الهرمونات :

١ . الإريثروبويتين Erythropoietin :

عدد خلايا لدم الحمراء ثابت إلى حد كبير في الإنسان البالغ . فالشخص الذي يبلغ وزنه ٧٠ كجم به حوالي $2,3 \times 10^{12}$ خلية دم حمراء - وتحت الظروف الطبيعية تخلق خلايا الدم الحمراء في الجسم بمعدل يبلغ حوالي $2,3 \times 10^6$ خلية في الثانية. ويؤدي تولد الإنسان على إرتفاعات عالية (نقص الأكسجين hypoxia) إلى زيادة تخليق خلايا الدم الحمراء - بينما يؤدي إرتفاع تركيز الأكسجين hyperoxia إلى نقص في تخليق خلايا الدم الحمراء . وقد اكتشف وجود عامل منشط لتخليق خلايا الدم الحمراء نتيجة تجارب توصيل السدرة الدموية بين فأرين (parabiotic experiments) ثم تعريض فأر لنقص في الأكسجين .. وقد أدى هذا إلى زيادة تخليق خلايا الدم الحمراء في الفأر الآخر . كذلك فإن نقل بلازما من حيوانات مصابة بفقر الدم إلى حيوانات عادية تسبب زيادة في تخليق خلايا الدم الحمراء في الحيوان العادى . وقد دلت هذه التجارب على وجود عامل في الدم منشط لتخليق خلايا الدم

الحمراء (EP) erythropoietin أو (poietin = to make) erythrocyte- stimulating factor . ويرتفع تركيز الإريثروبويتين في الدم نتيجة للظروف التي تسبب نقص الأكسجين في الأنسجة .. ويقل نتيجة للظروف التي تسبب زيادة الأكسجين في الأنسجة . المواد أو الهرمونات التي تزيد معدل التمثيل الغذائي وبالتالي زيادة استهلاك الأكسجين مثل هرمونات الدرقية ، أو العقاقير مثل dinitrophenol (وهو يعارض الفسفرة للتأكسدية) تسبب حالة مؤدية إلى زيادة الإحتياج للأكسجين . وتحت هذه الظروف ينتج الإريثروبويتين الذي يسبب زيادة تظيق خلايا الدم الحمراء . ولذا يمكن القول أن النسبة بين ما هو متاح من الأكسجين وبين الإحتياجات الفعلية منه هي المحددة لمستوى تكوين الإريثروبويتين وبالتالي تنشيط تخليق خلايا الدم الحمراء (شكل ١٣-١١) .



شكل (١٣-١١): شكل تخطيطي لتكوين وآثار العامل المنشط لتخليق خلايا الدم الحمراء Erythropoietin .

الفقران المزروع منها الكليتين لا تستجيب لنزف الدم منها phlebotomy أو عند إحداث تكسير خلايا الدم بها .. بزيادة إنتاج الإرتروبوليتين على عكس ما يحدث في الفقران السليمة . وفي الإنسان توجد مستويات منخفضة من الإرتروبوليتين في سيرم دم مرضى الفشل الكلوى .. لكن يرتفع المستوى في الدم بعد عملية نقل ناجحة للكلية . هذا وقد وجد أن خلايا الكلية النامية في مزارع خارج الجسم (in vitro) تنتج الإرتروبوليتين مما يدل على أن الكلية هي مصدر العامل المنشط لتخليق خلايا الدم الحمراء . وتخفض مستويات الإرتروبوليتين بعد نزع الغدة النخامية وتزداد المستويات إستجابة لإعطاء هرمون النمو (كما هو الحال مع IGFs) . وبالمثل تتببه الهرمونات الغذرية إنتاج الإرتروبوليتين . وحقن الفأر الطبيعي بالأجسام المضادة للإرتروبوليتين يخفض عملية تكوين خلايا الدم الحمراء مما يدعم نظرية أن الإرتروبوليتين هو المنظم لإنتاج خلايا الدم الحمراء.

تأثير الإرتروبوليتين على خلايا نخاع العظم المولدة لخلايا الدم الحمراء تحدث عن طريق إرتباطه مع مستقبلات الإرتروبوليتين (EPR EP-receptors) بهذه الخلايا . وتختلف إستجابة الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء خلال المراحل المبكرة من تطورها عنها خلال مراحل تطورها المتأخرة . ويرجع ذلك إلى حقيقة أن تعبير هذه الخلايا إما أن يكون ميتورا (EPR-T) truncated كما هو الحال في المراحل المبكرة من التطور - أو يكون تعبيرها بكامل طولها (F) full-length (EPR-F) كما هو الحال في المراحل المتأخرة من التطور . معظم الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء خلال مراحل تطورها المبكرة (تعبيرها EPR-T) قد تموت طبيعياً (apoptosis) - أما الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء في مراحل تطورها المتأخرة (تعبيرها EPR-F) فقد تعيش وتتشكل إلى خلايا دم حمراء ناضجة في وجود نفس التركيزات من الإرتروبوليتين . ولذا يمكن القول أنه توجد تحت الظروف الطبيعية آلية تؤدي إلى فقد الكثير من الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء في المراحل الأولى من تطورها .. ولكنها تساعد على تكوين مخزون كبير من الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء في المراحل المتأخرة من التطور والتي يمكن تحريكها بسرعة للمحافظة على عدد خلايا الدم الحمراء إستجابة لنزيف مفاجئ أو لحدوث نقص في الأكسجين .

ويوجد داخل الكلية جهاز إحساس sensor للأكسجين يقوم برصد كمية الأكسجين المتاحة - ويتم ترجمة ذلك بتعديل معدل إنتاج الإرتروبوليتين . التفسيرات

فى تتفق الأكسجين تحس به الخلايا الطلائية الأنبوية tubular epithelial cells .. ثم ينتقل هذا إلى الخلايا البطانية للأوعية الدموية المجاورة للخلايا الأنبوية peritubular endothelial cells - مما يسبب تنشيط جين الإرتروبوليتين . والنظرية البديلة هى أن خلايا الأنابيب البولية القريبة proximal tubule cells تفرز البروستاجلاندين - E_2 (PGE_2) والذي يقوم بدور الرسول الكيمائى المنشط للخلايا المنتجة الإرتروبوليتين . وتجدر الإشارة إلى أن حدة نقص الأكسجين ليس لها تأثير على معدل إنتاج الإرتروبوليتين مما يدل على أن الآلية المعقدة لتنشيط إنتاج الإرتروبوليتين فى الكلية تعمل وفقا لقاعدة الكل أو لا شئ (all - or - none) . وهناك عوامل أخرى بخلاف الإرتروبوليتين قد يكون لها تأثير منشط على إنتاج خلايا الدم الحمراء .. ويحتمل أن تكون ضرورية لكى يظهر تعبير جين الإرتروبوليتين تحت ظروف نقص الأكسجين . فعلى سبيل المثال فإن الـ **IFG-I** ينشط تكوين خلايا الدم الحمراء بطريقة مباشرة ، وكذلك بطريقة غير مباشرة عن طريق إحداث زيادة إنتاج الإرتروبوليتين .

هذا ومن البديهي أن يكون وجود (EP m-RNA) قاصرا على الخلايا المنتجة للإرتروبوليتين . وقد أثبتت الأبحاث الحديثة أن الخلايا البينية المجاورة للأنابيب البولية والتي توجد خارج الغشاء القاعى للأنابيب هى الخلايا الكلوية التى تخلق (EP m-RNA) سواء فى الحالات الطبيعية أو فى حالات نقص الأكسجين . وتقع هذه الخلايا فى قشرة الكلية أو فى الجزء الخارجى من نخاع الكلية .

وعلى الرغم من أن الكلية هى المصدر الأساسى للإرتروبوليتين إلا إنه من المعروف أن الإرتروبوليتين يوجد فى أنسجة أخرى - حيث توجد أدلة على المحافظة على معدل أساسى منخفض من تخليق خلايا الدم الحمراء فى المرضى بدون كليات وفى مرضى الفشل الكلوى المزمن . وهذا المصدر للإرتروبوليتين خارج الكلية قد يكون الكبد لأن الكبد هو المنتج الأساسى للإرتروبوليتين فى الأجنة - وقد يستمر فى أداء هذا النشاط بدرجة ما حتى البلوغ . وفى وجود كلية سليمة تلعب الكبد دور قليل فى إنتاج الإرتروبوليتين ، لكن عندما لا تستطيع الكلية أداء وظيفتها لو عند إزالتها يصبح دور الكبد عظيم الأهمية . وحينئذ وجدت أدلة تشير إلى أن الخلايا الملتهممة **macrophages** الموجودة فى نخاع العظام تفرز الإرتروبوليتين - وتشير البحوث إلى أن إنتاج الإرتروبوليتين من هذه الخلايا قد يكون المصدر الأساسى لهذا الهرمون

فى البيئة الداخلية micro-environment لنخاع العظام تحت الظروف الطبيعية (أى عند عدم وجود فقر دم) .

الإرثروبويتين فى البلازما عبارة عن sialoprotein يتكون من ١٦٥ حمض أمينى - وهذا الجليكوبروتين به أكثر من ٤٠% كربوهيدرات تتكون من حمض السيليك sialic acid وعدد من السكريات . ويعتبر السيليك ضرورى للنشاط البيولوجى للإرثروبويتين (in vivo) حيث أنه عند عدم وجود السيليك يتم التخلص من الإرثروبويتين بسرعة كبيرة من الجسم بواسطة الكبد . ويوجد الإرثروبويتين فى بلازما وبول عديد من الثدييات ، وكذلك فى الطيور والأسماك.

وتظهر تأثيرات الإرثروبويتين بعد ٢ - ٣ أيام ويرجع ذلك إلى الوقت اللازم لنضج خلايا الدم الشبكية reticulocytes . وعلى الرغم من ذلك فإن مدة نصف الحياة البيولوجية للإرثروبويتين تبلغ ٥ ساعات فقط مما يعنى أن الإمداد المستمر من الإرثروبويتين ليس ضرورياً للـ erythroblasts المتطورة وأن كل ما هو مطلوب هو حدوث تنبيه أولى . ودور الإرثروبويتين هو تشجيع تكاثر الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء فى نخاع العظام (أو فى كبد الأجنة) وتحويلها إلى erythroblasts (وهى الخلايا المحد لها بأن تصبح خلايا دم حمراء) - كما ينشط تكاثر الـ erythroblasts المتكونة حديثاً . والخطوة الأساسية فى آلية فعل الإرثروبويتين هى تنشيط تخليق الـ RNA . وقد أوضحت التجارب أن التأثير الرئيسى للإرثروبويتين يحدث على الغشاء السيتوبلازمى لخلايا نخاع العظام مسبباً إنتاج بروتين سيتوبلازمى وسيط نشط والذي يتفاعل مع النواة لتنشيط تخليق أنواع مختلفة من الـ RNAs . بلى ذلك تخليق الـ DNA فى الخلايا الممنجة وإنقسامها ونضجها (تخليق الهيموجلوبين) . الأساس الجزيئى لآليات نقل الإشارة من الإرثروبويتين ما زال غير معروف لحد كبير .

تمت دراسة الدور المحتمل للإرثروبويتين فى بعض الحالات المرضية فى الإنسان . فمثلاً ينشأ فقر الدم نتيجة لحد الأسباب التى قد تؤدي إلى نزيف الدم hemorrhage ، أو تحلل كرات الدم الحمراء hemolysis ، أو نقص إنتاج خلايا الدم فى نخاع العظام . وكذلك فإن بعض مرضى التهاب المفاصل الروماتيزمى rheumatoid arthritis ، والعدوى المزمنة والأمراض الخبيثة الأخرى قد يصابوا بفقر الدم نتيجة لانخفاض مستويات الإرثروبويتين فى دمهم . وهناك إنزيم مثبط

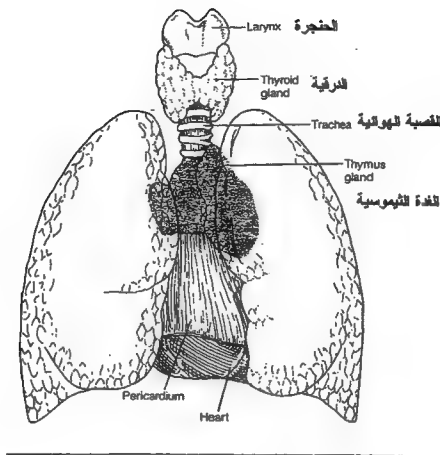
للإرثروبويتين هو neuraminidase (sialase enzyme) وقد يلعب دورا فى إحداث الإصابة بفقر الدم . كما أن مرض الكلى المزمن المصحوب بحذوث نقص مضطرد فى وزن للكلية قد يسبب أيضا نقص فى إنتاج الإرثروبويتين .

زيادة عدد خلايا الدم الحمراء عن الطبيعى (polycythemia) يرجع إلى عدة أسباب مرضية .. وفى بعض الحالات يكون العامل المسبب هو الزيادة غير الطبيعية فى إنتاج الإرثروبويتين . وقد تم التعرف على شذوذ تركيبي فى جين مسئول الإرثروبويتين (EPR) فى بعض الأفراد المصابين بزيادة عدد خلايا الدم الحمراء . بعض حالات الزيادة الوراثية فى عدد خلايا الدم الحمراء قد تكون راجعة لحذوث طفرة فى مسئول الإرثروبويتين تؤدي إلى زيادة فى الحساسية للإرثروبويتين .

ونظرا لما يحدثه الإرثروبويتين من زيادة كبيرة فى عدد خلايا الدم الحمراء الشبكية وفى كمية خلايا الدم الحمراء فى الدورة الدموية .. فإن الإرثروبويتين له قدرة علاجية لبعض حالات فقر الدم التى تتميز بوجود الخلايا المولدة لخلايا الدم الحمراء لكن مع انخفاض مستويات الإرثروبويتين فى الدم . ويستخدم الآن الإرثروبويتين المنتج عن طريق الهندسة الوراثية مع مرضى الفشل الكلوى فى الإنسان وهم عادة مصابون بفقر دم شديد والسبب الرئيسى لذلك هو عدم كفاية إنتاج الإرثروبويتين فى أجسام هؤلاء المرضى . كل هؤلاء المرضى تقريبا يستجيبون للإرثروبويتين المعطى لهم وإن يكون هناك حاجة لنقل دم مستمر لهم كما كان متبعلا فى الماضى .

٢ . هرمونات التيموسية Thymic Hormones :

الغدة التيموسية thymus gland هى العضو الرئيسى فى الجهاز الليمفاوى – وتقع على جانبي القصبة الهوائية على شكل فصوص .. فى الجزء العلوى من التجويف الصدرى فوق القلب (شكل ١٣-١٢) . ويزداد وزن الغدة بعد الولادة إلى أقصى وزن عند البلوغ الجنسى – ثم يحدث بها ضمور تدريجى ليحل محلها فى النهاية دهون ولحمجة ضامة . وتزرع هذه الغدة من الحيوان البالغ لا يضر الحيوان عادة .. ولذا ساد الاعتقاد فى الماضى بأنها بلا وظيفة . وقد أصبح واضحا الآن أن الغدة التيموسية عبارة عن غدة صماء تلعب دورا حيويا فى تطور القدرة المناعية immunological competence .



شكل (١٣-١٢) : موقع الغدة التيموسية .

نزرع الغدة التيموسية فى الفئران بعد الولادة مباشرة بسبب الهزال wasting disease الذى يتميز بنقص شديد فى عدد خلايا الدم البيضاء خاصة الخلايا الليمفاوية lymphocytes . بعض أنواع الخلايا الليمفاوية تخلق الأجسام المضادة التى بدونها لا يستطيع الحيوان إحداث مقاومة مناعية . بجانب ذلك فإن غياب إنتساج الأجسام المضادة وما يصاحبه من خلل مناعى قد يساهم فى ظهور العديد من الأمراض . إعادة زرع الغدة التيموسية فى الفئران حديثة السن المنزوع منها الغدة يمنع تطور الهزال المرضى بها .. حيث ينتج الحيوان الخلايا الليمفاوية ويصبح قادرا على

إحداث استجابة مناعية . وكانت الملحوظة المميزة في هذه التجارب أن الخلايا الليمفاوية في الحيوانات المستقبلية لأشعة الغدة التيموسية كان منشأها هو الحيوان المائل (host animal) - مما يشير إلى أن غرس التيموسية مسبب تنبيه تكاثر الخلايا الليمفاوية في المائل " .. أى أن التيموسية هي مصدر هرمون منبه للخلايا الليمفاوية lymphocyte - stimulating hormone . وقد تأكد ذلك من تجارب وضعت فيها الغدة التيموسية في كبسولة بلاستيك صغيرة وبها ثغور صغيرة لا تسمح بخروج أو دخول خلايا التيموسية أو غيرها من الخلايا .. لكن تسمح للجزيئات بالدخول أو الخروج بحرية خلال ثغور الكبسولة . ولقد وجد أن الفئران الصغيرة السن المزروع بها كبسولة فقط ظهر عليها أعراض الهزال للمرضى - بينما تلك التي زرع بها كبسولة محتوية على الغدة التيموسية حدث بها استجابة مناعية وكان نموها ويقاؤها على قيد الحياة طبيعياً . وتشير هذه النتائج بوضوح إلى أن الغدة التيموسية تنتج هرمون ينشط الخلايا الليمفاوية لإنتاج الأجسام المضادة .

وفي النهاية نجح العلماء في إستخلاص مستحضر شبه نقي من الغدة التيموسية (سمى thymosin fraction five) وله القدرة على علاج بعض أورجه قصور النظام المناعي الناشئة عن غياب هرمون الغدة التيموسية فى عدة أنواع من الحيوانات وكذلك الإنسان الذين يعانون من نقص المناعة سواء أكلن هذا النقص أولياً أو ثانوياً . كذلك فإن هذا المستحضر يمكنه إحداث تشكل للخلايا الليمفاوية ويزيد من الوظائف المناعية للفئران التي تعاني وراثياً من غياب الغدة التيموسية ، وكذلك لدى الفئران البالغة التي نزع غدها التيموسية أو في بعض سلالات الفئران التي تعاني من تفاعلات مناعية ذاتية autoimmune reactions .

علاقة الغدة التيموسية بالجهاز المناعي : تنتج خلايا الدم البيضاء (leucocytes) في نخاع العظام .. الخلايا الغير متشكلة stem cells في هذا النسيج تتميز لتعطى عدة أنواع من خلايا الدم البيضاء : الخلايا المحببة granulocytes (تشمل ثلاثة أنواع هي الخلايا المتعادلة neutrophils ، الخلايا الحمضية eosinophils ، الخلايا القاعدية basophils) ؛ الخلايا وحيدة النسوة monocytes (تعطى بعض أنواع الخلايا الملتزمة macrophages) ؛ والخلايا الليمفاوية lymphocytes . وقد تسكن الخلايا الليمفاوية في الغدة التيموسية أو تمر خلالها لتكون مجتمع الخلايا الليمفاوية من النوع (T) بالدورة الدموية Thymus-

derived . الخلايا الليمفاوية الأخرى والتي منشأها خلايا عظمية (وتسمى **B-lymphocytes**) تتولد في الأنسجة الليمفاوية الأخرى حيث يمكنها أن تتحول إلى خلايا بلازمية **plasma cells** تنتج الأجسام المضادة .

الخلايا الليمفاوية - T تصبح مؤهلة للمساهمة في الاستجابة المناعية إما بواسطة مرورها الفعلي خلال الغدة التيموسية حيث تتعرض لهرمون أو أكثر من هرمونات الغدة ؛ أو بدلا من ذلك يتم تنبيه هذه الخلايا الليمفاوية لتصبح قادرة مناعيا إستجابة للهرمونات المفردة من التيموسية . وكلا الطريقتين يمكن اعتبارهما وسائل لإنتاج خلايا T- الليمفاوية . وتلعب الخلايا الليمفاوية T- الكاملة التشكل أدوارا مختلفة في الاستجابة المناعية : حيث تعمل كخلايا قاتلة **killer cells** تقاوم تطوّر الخلايا المكونة للأورام ؛ كما تفرز مواد (تسمى **lymphokines**) تؤثر في وظائف الخلايا الملتزمة ؛ كما قد تقوم بوظيفة خلايا مساعدة **helper cells** لخلايا B- في إنتاج الأجسام المضادة . ويمكن اعتبار الخلايا الليمفاوية على أنها تمثل مجموعة معقدة من الخلايا التي لها منشأ واحد - ثم تتشكل إلى عدة مسالك وهذه قد تكون خاضعة للتحكم الهرموني .

ومن الواضح أن الغدة التيموسية تعتبر عامل هام في البرنامج المعقد الذي يؤدي إلى التطور الكامل للجهاز المناعي - لذا فإن حدوث أي شذو في وظائف الغدة قد يكون مسئولاً عن بعض الأمراض التي لها علاقة بالجهاز المناعي . فزيادة نشاط أنواع معينة من الخلايا الليمفاوية قد تؤدي إلى زيادة نشاط الجهاز المناعي . **hyperimmune conditions** ، بينما يؤدي نقص نشاط هذه الخلايا إلى قصور بالجهاز المناعي الذي قد يصل إلى فقد كامل للقدرة على إنتاج الأجسام المضادة .

الثيموسينات The Thymosins : تستخدم كلمة ثيموسين للدلالة على مجموعة من المواد للنشطة بيولوجيا موجودة بمستخلصات الغدة التيموسية . وقد أدى فصل وتنقية هذه المستخلصات إلى الحصول على ثيموسينات ببتيدية تم تحديد تركيبها الأولى .

وقد عزل ثيموسين ببتيدى (سمى **thymosin α₁**) من الغدة التيموسية المعجول ويتكون من ٢٨ حمض أميني (شكل ١٣-١٣) وثبت أنه ذو نشاط بيولوجي عالي جدا . ومن المحتمل أن هذا الببتيد مشتق من جزيء بادئ أكبر .. ويبدو أنه متطابق مع ببتيد مشابه له موجود في أنواع أخرى (الإنسان - الفخزير - الأغنام -

ويستخدم التيموسين في الإختبارات الطبية للأطفال الذين يعانون من أمراض نقص المناعة الأولية .. ولم يشاهد له أى تأثيرات جانبية غير مرغوبة مع حدوث تحسن ملحوظ فى هؤلاء الأطفال . وهناك محاولات فى إستخدام التيموسينات لتعديل النشاط المناعى immune modulation عند معالجة المرطبان . ويبدو أن التيموسينات تحفز النضج المضطرب لعدد من المراحل المبكرة من خلايا T- وتريد من قدرة خلايا معينة من النوع T للناضجة على الإستجابة للأنتيجينات antigens . أحد أفعال التيموسينات قد يكون بالعمل من خلال الـ cyclic GMP لإحداث تعبير للـ alloantigens (وهى الأنتيجينات الموجودة فى بعض وليس كل أفراد نفس النوع) على سطح خلايا T- لى تطور كفاءتها الوظيفية فى المقرة المناعية .

٣. عامل الصفائح الدموية المنبه للنمو Platelet – derived (PDGF) Growth Factor :

يحتاج نمو خلايا معينة عند تميمتها معمليا (in-vitro) إلى سبرم الدم الكامل - ومن هذه الخلايا العضلات الملساء وخلايا النسيج الضام والخلية الدعامية العصبية glial . وعلى الرغم من وجود عوامل كثيرة فى السبرم ضرورية لحيوية ونمو الخلايا معمليا إلا أن السبرم المتحصل عليه من بلازما خالية من الخلايا له تأثير قليل أو معدوم كمنشط للإقسام - لكن هذا النشاط يمكن إستعادته بإضافة مادة تفرزها صفائح الدم إلى هذا السبرم . لذا فإن العامل المسبب للإقسام الموجود فى سبرم الدم الكامل مشتق من الصفائح الدموية . وهذا العامل (PDGF) تفرزه الصفائح الدموية أثناء تجمعها خلال عملية تكوين الجلطة الدموية . ففى مكان الجرح تلتصق الصفائح الدموية مع الخلايا الطلائية البطانية المبطنة للأوعية الدموية لتكون سدادة تغلق الجرح . كما تفرز الصفائح الدموية أيضا واحد لو أكثر من الرسل الكيميائية التى تنبهه إنقباض الوعاء النوى المقطوع مما يعيق إستمرار تدفق الدم . وتفرز الصفائح الدموية الـ PDGF عند مواقع الجروح إستجابة للثرومبين thrombin - ودور PDGF عند هذه المواقع قد يكون لإحداث إقسام لخلايا العضلات الملساء بجدار الشريان كأحد خطوات عملية التئام الجرح . وعند إعطاء سبرم مضاد للصفائح الدموية ينخفض عدد هذه الصفائح فى حيوان ويفشل هذا الحيوان فى تكوين العضلات الملساء عن طريق الإقسام الذى يحدث إستجابة لجرح الوعاء الدموى . كما تفشل أيضا فى تلك الحيوانات التى تعطى عقاقير مانعة لوظيفة الصفائح الدموية - كعقار

dipyridamole المانع لإلتصاق الصفائح الدموية وإفراز المحتويات الحبيبية عند موقع إصابة الخلايا الطلائية البطانية . وتوجد الـ PDGF في الصفائح الدموية بدخل حبيبات ألفا (α -granules) .. وتفاعل الصفائح الدموية مع مواقع أسطح الأوعية الدموية المقطوعة هو الذى ينشئ آلية إفراز خاص بالموقع الـ PDGF والذي يعمل كهرمون موضعي local hormone . وهذه الوسيلة لإنتقال الهرمون تحتمل إنتشار العضلات للمساء على نطاق واسع بالجسم .

أحد الأسباب الرئيسية للوفيات فى نصف الكرة الأرضية الغربى هو مرض تصلب الشرايين atherosclerosis . والإصابات تحدث لطبقات جدر الشرايين الداخلية وهى الطبقة البطانية tunica intima والطبقة الوسطى tunica media . وتتשא خطوات هذا المرض من تمزق الخلايا الطلائية البطانية والذي قد يرجع لعدة أسباب وتشمل : تكاثر العضلات للمساء ، وتكون كمية كبيرة من المادة الكولاجينية البينية collagen matrix بواسطة خلايا العضلات للمساء المتكاثرة، وترسيب الليبيدات بداخل هذه الخلايا وفى النسيج الضام المحيط بها . وهذه الترسبات تعيق تدفق الدم فى الأوعية الدموية المصابة - والذي قد يؤدى إلى سكتة دماغية brain stroke أو أزمة قلبية أو تعقيدات أخرى تبعاً لموقع الأوعية الدموية المصابة . وعلى الرغم من أن الـ PDGF تقوم بدور هام فى رعاية إنتقام الجهاز الوعائى إلا إنه من المحتمل أن يلعب دوراً بارزاً فى تطور الإصابة بتصلب الشرايين . ولقد ثبت أيضاً أن الـ PDGF له تأثير قوى على إنقباض الأوعية الدموية ويحتمل أن يكون مسؤولاً على الأقل جزئياً عن زيادة ردود فعل الأوعية الدموية increased vasoreactivity والتي تحدث أساساً فى المكان المصاب بتصلب الشرايين .

الـ PDGF عبارة عن عائلة من الجزيئات والتي يتكون كل بيتيد فيها من زوج غير متماثل heterodimer تشمل سلسلة A وسلسلة B . وتتشابه هاتين السلسلتين فى ٦٠ % من تتابع الأحماض الأمينية بهما ويمكنهما الارتواج لتكوين إما PDGF-AA أو PDGF-BB أو BDGF-AB .. وتم التعرف عليهما وثبت أن لهما جميعاً نشاط بيولوجى . ولقد ثبت عند تحليل التركيب المزدوج للـ PDGF المعزولة من الصفائح الدموية للإنسان أن PDGF-AB هى الصورة الغالبة لكن يتواجد أيضاً كل من PDGF-AA و PDGF-BB . وهناك نوعان من مستقيلات الـ PDGF - أحدهم يستقبل الثلاث صور المختلفة من الـ PDGF .. والثانى يرتبط فقط مع الـ PDGF-BB . ومن المعتقد أن هناك ضرورة بيولوجية لوجود هذين النوعين من

المستقبلات وأن لهما وظائف مختلفة . وتوجد جينات تحمل شفرات لمستقبلي الـ PDGF التي تتفاعل بأسلوب محدد مع الثلاث أنواع مختلفة من الـ PDGF .. وهذه تحقق مرونة تنظيمية هائلة في الإستجابات الوظيفية للـ PDGF .



عوامل نمو ببتيدية أخرى

Other Peptide Growth Factors

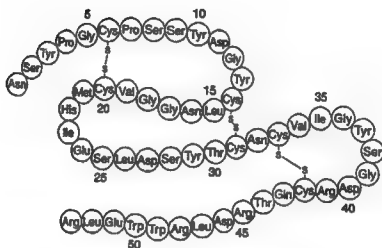
تم إكتشاف عوامل نمو ببتيدية أخرى ومن المحتمل إكتشاف عوامل أخرى فى المستقبل . وعلى الرغم من عدم وضوح الدور الفسيولوجى لهذه العوامل حتى الآن ، إلا أن لهذه العوامل الببتيدية أهمية فى دراسة الإحتياجات اللازمة لنمو الخلايا فى مزارع الأنسجة tissue culture . كما أن دراسة هذه الببتيدات من شأنها أن تلقى الضوء على تطور التركيب الهرمونى وعلى الآليات المشتركة لعمل الهرمون . كما قد ثبتت فى النهاية أن لعوامل النمو هذه أهمية طبية بالغة .

١. عامل نمو البشرة (EGF) Epidermal Growth Factor :

إعطاء عامل نمو الأعصاب (NGF) nerve growth factor المنقى جزئيا .. والمتحصل عليه من غدد تحت الفك اللعابية (submaxillary) للفأر .. إلى فأر حديث الولادة يسبب فتح جفون العيون مبكرا والبزوغ المبكر للأسنان . وقد تم عزل بروتين من مستخلصات هذه الغدد لا يتأثر بالحرارة ومختلف عن (NGF) وله القدرة على أن يبرع من بزوغ الأسنان وفتح جفون العيون فى القتران حديثة الولادة . ويتم النشاط البيولوجى لهذا المركب عن طريق التنبيه المباشر لأنسجة البشرة لكى تنقسم وتتفرن . ولقد ثبت باستخدام التصوير الذرى الذاتى autoradiography باستخدام $[^3H]$ thymidine أن هذا العامل (EGF) يشجع إنقسام خلايا الطبقة القاعدية بالجلد.

ويتكون عامل نمو البشرة (EGF) فى الفأر من ٥٣ حمض أمينى تحتوى مسلسلة الببتيدية على ثلاث روابط ثنائية الكبريت (شكل ١٣-١٥) . ويوجد هذا العامل داخل الغدة اللعابية مرتبطا مع بروتين (EGF-binding protein) هو arginine esterase . وتُجدر الإشارة إلى أن عامل نمو الأعصاب (NGF) يوجد

ايضا داخل غدد تحت الفك اللعابية مرتبطا مع بروتينات رابطة أخرى وأحد وحيدات (subunits) هذا المعقد عبارة عن arginine esterase أيضا .. الذي قد يماثل لكن لا يطابق الإستريز (esterase) الرابطة لـ EGF لأن الأخير لا يربط الـ NGF . ويبدو أن كل من عامل نمو البشرة وعامل نمو الأعصاب إشتقا من بابتات غير نشطة - وأن هناك تماثل في تخليقهم وتنشيطهم الذي ربما يكون خاضعا للتنظيم بنفس الموقع الجيني . بجانب ذلك فإن تخليق كلا الببتيدين يعتمد على الأندروجين.



شكل (١٣-١٥) : التركيب الأولي لعامل نمو البشرة (EGF) في الفأر.

إفراز عامل نمو البشرة من الغدد اللعابية للفأر قد يخضع لتحكم الجهاز العصبي لأن مؤديات مستقبلات ألفا الأدرينرجية α -adrenergic agonists تزيد من مستويات هذا العامل في الميرم - ويحدث هذا أيضا عند التنبيه الكهربائي للعقد العنقية العليا superior cervical ganglia . وعلى الرغم من أن عامل نمو البشرة يوجد بخلايا قنوات غدد تحت الفك اللعابية في الفأر - إلا أن هذه الغدد ليست

المصدر الوحيد لهذا الببتيد لأن إزالة هذه الغدد لا يلغى حدوث التفاعل المناعي لمادة مشابهة لعامل نمو البشرة في الدم .

بالإضافة إلى تأثيرات عامل نمو البشرة (EGF) على بُزوغ الأسننان وفتح جفون العيون وتكاثر خلايا الجلد في الأفراد حديثة الولادة والأجنة - فإن هذا العامل ينبه للنمو في عدد من الخلايا الجلدية الطبيعية المنماة في مزرعة .. حيث يسبب إسرار نقل الجزيئات الصغيرة إلى داخل هذه الخلايا ويتبع ذلك زيادة في معدل تخليق الـ RNA وتحويل الريبوسومات السابقة التواجد إلى polysomes. أحد نتائج ارتباط عامل نمو البشرة مع المستقبلات على سطح الخلية هو للتشيط السريع لنظام الفسفرة الغير معتمد على cyclic AMP .

والتأثيرات البيولوجية المعروفة لعامل نمو البشرة في الثدييات تشمل : (١) زيادة إنقسام وتشكل (تقرن) البشرة ؛ (٢) زيادة نمو وإنبضاج النسيج الجلدي الرئوي بالأجنة ؛ (٣) تنبيه نشاط ornithine decarboxylase وتخليق الـ DNA في الأغشية المخاطية للقناة الهضمية ؛ (٤) الإسرار في التئام جروح طلائية القرنية وفي فسفرة بروتينات الغشاء الخلوي والبروتينات النووية.

لبن المرأة يسبب انقسام عدد من أنواع الخلايا النامية في مزرعة الأنسجة in culture و يتم منع هذا النشاط باستخدام الأجسام المضادة لعامل نمو البشرة للمرأة (human EGF) . و هذه الملاحظات بالإضافة إلى نتائج تجارب أخرى أوضحت أن عامل نمو البشرة مادة رئيسية مشجعة للنمو موجودة في اللبن. ونظرا لأن هذا العامل لا يتم هدمه بالكامل في القناة الهضمية - لذا فمن المحتمل أن يعمل مباشرة على أنسجة القناة الهضمية .

وقد اكتشف أن عامل نمو البشرة يشجع نمو قمة النبات النامية وربما نمو الجذور أيضا وهذا أثر إهتمام الباحثين . وتم افتراض أن هذا العامل أو مواد مشابهة له قد تتحكم في إنتاجية للعائلة النباتية - ويمكن القول أن وجود عامل نمو مثل عامل نمو البشرة في لعاب الحيوانات آكلة العشب herbivorous قد ينشط إعادة نمو النباتات بعد الرعى .

ومن المعروف أن حيوانات كثيرة تعلق جروحها .. وتأثر التساؤل عن دور عامل نمو البشرة الموجود في لعاب بعض الحيوانات في تنبيه خطوات التئام الجروح. وهناك أدلة كثيرة تشير إلى أن وجود هذا العامل باللعاب يلعب دورا في

التام جروح الجلد والطبقة المخاطية بالمعدة gastric mucosa . ولقد ثبت أن لعق جروح الجلد أى نقل اللعاب إليها يزيد من معدل إلتئامها - كما أن الإضافة الموضعية لعامل نمو البشرة على الجلد يشجع أيضا إلتئام الجروح . ويتأخر إلتئام قرحة المعدة فى الفئران المنزوع منها غدد تحت الفك للعابية - ويعود الوضع إلى طبيعته بإدخال عامل نمو البشرة إلى المعدة .. ولا يحدث هذا بإدخال اللعاب الخالى من عامل نمو البشرة . كما يشجع العامل المنتج بواسطة الغدد تحت الفك إلتئام جروح اللسان أيضا . ومن المعتقد أن الإفرازات الغنية بعامل نمو البشرة مثل اللعاب وعصارة الإثنى عشر والدموع ربما تلعب أدوارا هامة فى تشجيع إلتئام الجروح .

وقد تم إكتشاف منير للإهتمام وهو أن قرحة المعدة تخف حداثها فى المرأة "خلال الحمل" .. وأن بول المرأة الحامل يحتوى على مثبط قوى يمنع إفراز الحامض المعدى . هذه المادة هى اليوروجاسترون urogastrone والتي تتكون من سلسلة ببتيدية بها ٥٣ حمض أمينى وثلاث روابط ثنائية الكبريت - ثم لكتشف أن عامل نمو البشرة للفار له نفس الطول ويختلف عن الـ urogastrone فى ١٦ حمض أمينى فقط من بين الـ ٥٣ حمض أمينى المكونة له (شكل ١١-٨ الباب الحادى عشر) . واليوروجاسترون عبارة عن ببتيد تفرزه القناة المعدية - المعوية GI-tract ويثبط إفراز حمض الهيدروكلوريك المعدى عن طريق تأثير مباشر على مخاطية المعدة .. ويمثل عامل نمو البشرة فى أنه يسبب فتح مبرك لجفون عيون الفئران الصغيرة . وكلاهما ينه فى الإتمان تخليق الـ DNA بخلايا النسيج الضام وتأثيرهما تجمعى additive . وقد أوضحت التجارب أنهما يرتبطان بنفس المواقع من المستقبل الموجود بخلايا النسيج الضام . ومن المعروف أنه خلال الحمل يرتفع تركيز اليوروجاسترون فى المرأة وعامل نمو البشرة فى الفار . ونظرا لأن تركيز الأندروجينات يرتفع أيضا خلال الحمل لذا فمن المحتمل أن المستويات المرتفعة من هذه اللبتيدات فى الدم تعكس للتغيرات فى حالة الإناث الهرمونية . وتشير الدلائل المتاحة إلى أن اليوروجاسترون هو الهرمون الأسمى المعدل لعامل نمو البشرة فى الفار .

وعند تنشيط "مستقبل عامل نمو البشرة" تبدأ سلسلة من الأحداث الخلوية المتتالية . ويرتبط عامل نمو البشرة مع مستقبله يحفز نشاط الـ tyrosine kinase .. ويتبعه ارتفاع فوري فى تركيز أيونات الكالسيوم فى السيتوبلازم ، ودخول المستقبل إلى الخلية receptor internalization مما يؤدى إلى هدم المستقبل . وفى

خلال دقائق يتم تنشيط نسخ جين معين - وبعد عدة ساعات يخلق الـ DNA ويحدث الإنقسام الخلوي . وقد أصبح معروفا أن تنشيط الـ tyrosine kinase في المستقبل يعتبر ضروري لكل الأفعال التي تلي التنشيط بما فيها ذهاب المستقبل إلى داخل الخلية .

٢. عوامل تكوين الأوعية الدموية Angiogenic Factors :

كلمة angiogenesis تعنى تكوين الأوعية الدموية فى مكانها الطبيعى (in situ) .. كما تتضمن الهجرة المنظمة للأوعية الدموية وتكاثرها وتشكل الخلايا الوعائية. ولكي تنمو الأورام يحتاج أن تتخللها الأوعية الدموية لإمدادها بالعناصر الغذائية والأكسجين الضروريين لتكاثر الخلايا . وقد أثبت التجارب أن خلايا الأورام التي تسم عزلها باحتجازها بالترشيح خلال المرشحات الدقيقة Millipore filters يمكنها أن تحفز نمو أوعية دموية جديدة على الرغم من كون الخلايا معزولة عن شبكة الأوعية الدموية للعائل . ودل ذلك على أن خلايا الأورام تفرز عامل قابل للإنتشار هو عامل تكوين الأوعية الدموية angiogenic factor - لكن هناك تفسير بديل يخلص فى إحصائ أن "الأورام شجعت هدم مثبط لنمو الأورام" . عوامل تكوين الأوعية الدموية angiogenins تقع تحت مجموعتين : الأولى تشمل العوامل التي تعمل مباشرة على الخلايا البطانية للأوعية الدموية لتنشط تنقلها locomotion أو حركتها motility ؛ والثانية تعمل بطريقة غير مباشرة حيث تحشد mobilize عناصر الدم الخلوية لكي تفرز عوامل نمو الخلايا البطانية. ولا يقتصر وجود عوامل تكوين الأوعية الدموية على الأورام فقط لكنها توجد أيضا فى الأنسجة الطبيعية .. وهذا يحتتم أن ينظم إفرازها بطريقة محكمة . وتشمل هذه العوامل البيئية - بالإضافة إلى عامل نمو خلايا النسيج الضام fibroblast growth factor (FGF) - عوامل أخرى مثل عامل تكوين الأوعية الدموية angiogenin ، وعوامل النمو المحولة transforming growth factors (TGFs) .

وبجانب إحداث تكوين الأوعية الدموية بواسطة الأورام فإن هناك عدد من الأمراض الغير ورمية والتي قد تعتبر "أمراض مكونة للأوعية الدموية" لأنها تتميز بإحداث نمو مرضى للشعيرات الدموية . ومن المهم الآن تحديد ما إذا كان إعطاء عوامل تكوين الأوعية الدموية للحيوان الحى (in vivo) سواء أكان ذلك موضعيا أو بالحقن فى الدم يمكن إستخدامه للإسراع فى التئام الجروح أو العظام المكسورة

(fractures) - أو لكي تزيد من تكوين أوعية دموية جديدة للقلب الذى يعانى من قصور فى تولد الدم .

(i) عوامل نمو خلايا النسيج الضام Fibroblast Growth Factors (FGF) : تتكون عائلة عامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) من عوامل نمو ببتيدية تتميز بأنها تتماثل فى ترتيب الأحماض الأمينية وفى شدة الارتباط مع الهيبارين وقدرتها على تحفيز تكوين الأوعية الدموية .. وعلى تنشيط إقسام الخلايا ذات المنشأ الطلاى ، والوسطى mesenchymal ، والعصبى . أعضاء عائلة الـ FGF تلعب أدوارا فى التطور وإصلاح الأنسجة والمحافظة على الخلايا العصبية وفى نشوء المرض . للتعبير الشاذ للـ FGFs قد يؤدي إلى التحول الخلوى cell transformation . بجانب ذلك فإن الـ FGFs يحتمل أن تزيد من النمو الورمى وغزوه للأنسجة السليمة عن طريق تثبيع نمو الأوعية الدموية بداخل الأورام أو من خلال تحفيز إنتاج إنزيمات محللة للبروتين (proteases) مثل 'منشط البلازمينوجين plasminogen activator' .

وتشتمل عائلة عوامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) على عوامل حامضية (aFGF) acidic وقاعدية (bFGF) basic .. وعلى عامل نمو الخلايا الكيراتينية keratinocyte growth factor وببتيدات أخرى عديدة . وتحدث أضرار العوامل الحامضية والقاعدية عن طريق ارتباطها بشدة مع مستقبلات على الغشاء الخلوى . وليس معروفا ما إذا كان كل مركب من عائلة الـ FGFs يرتبط مع مستقبل مختلف أو أن الأنواع المختلفة من الـ FGFs ترتبط بنفس المستقبل . ولا يوجد بين كل عوامل النمو التى تم التعرف عليها حتى اليوم من له هذه التأثيرات الواسعة على عدد كبير من أنواع الخلايا .

عامل نمو خلايا النسيج الضام القاعدى (bFGF) عبارة عن سلسلة ببتيدية مفردة تتكون من ١٤٦ حمض أمينى والتى قد تتواجد أيضا بنهاية أمينية مبسورة ناقصة الـ ١٥ حمض أمينى الأولى . الشكل المبسور من الـ bFGF له نفس فاعلية الشكل الكامل مما يعنى أن منطقة النهاية الأمينية للـ bFGF ليس لها دخل بنشاطها البيولوجى أو بارتباطها مع مستقبلاتها على سطح الخلية . عامل نمو خلايا النسيج الضام الحامضى (aFGF) عبارة عن ببتيد يتكون من ١٤٠ حمض أمينى والذي قد يتواجد أيضا بالنم مبسورا من نهايته الأمينية وفاقدا للـ ٦ أحماض أمينية الأولى .

الـ bFGF الأدمى والبقرى يختلفان عن بعضهما فى ٢ حمض أمينى فقط من بينسـن الـ ١٤٦ حمض أمينى المكونة له مما يجعل نسبة التماثل الكلى بينهما ٩٨,٧ % . عامل نمو خلايا التسيج الضام القاعدى فى الطيور avian bFGF له نفس التركيب من الأحماض الأمينية وله القدرة على الارتباط مع الأجسام المضادة للـ bFGF البقرى - مما يشير إلى أنه تم المحافظة على هذا التماثل بين الأنواع المختلفة من الحيوانات . لكن المحافظة على تركيب (aFGF) كان بدرجة أقل حيث يختلف فى الأبقار عنه فى الإنسان فى ١١ حمض أمينى من بين الـ ١٤٠ حمض أمينى المكونة له . للدرجة الكبيرة من التماثل بين الـ aFGF والـ bFGF تشير إلى أن لهما أصل جينى واحد ثم - بفعل الإزدواج الجينى والتطور - أصبحا نواتج جينية منفصلة عن بعضهما .

وقد تم الحصول على (bFGF) فى صورة نقية من العديد من الأنسجة التى منشأها ميزودرمى أو (إكتودرمى - عصبى) التى ثبت أنها حساسة للـ FGF سواء فى الحيوان الحى (in vivo) أو فى المعمل (in vitro) . وهذه الأنسجة تشمل المخ والنخامية وشبكة العين والجسم الأصفر وغدة الأدرينال والكلية والمثيمة والبروستاتا والغدة الليمفاوية والعظم والجهاز المناعى (الخلايا الملتزمة والخلايا وحيدة النواة) ؛ والأورام باختلاف أنواعها مثل الوحمة السوداء melanoma والورم الغضروفى chondrosarcoma والورم الكبدى hepatoma . والصورة النقية من bFGF التى يتم استخلاصها قد تكون للشكل الكامل (١٤٦ حمض أمينى) أو الشكل المبثـور (المقنود منه الـ ١-١٥ حمض أمينى الأولى) تبعا للعضو الذى استخلص منه الهرمون . فى حالة استخدام النخامية والمخ وشبكة العين يكون الشكل الهرمونى الكامل هو السائد فى المستخلص - بينما فى حالة استخدام الكلية والجسم الأصفر يكون الشكل الهرمونى المبثـور هو الوحيد المتواجد بالمستحضر . أما فى حالة استخدام غدة الأدرينال والمثيمة فيتواجد الشكلان بالمستحضر . وليس من المعروف ما إذا كان هذان الشكلان متولدين معا فى الأنسجة أو أنه يتم تكوينهم صناعيا بواسطة إنزيمات محللة للبروتين أثناء إستخلاص وعزل الـ FGF . وحتى الآن وجد الـ (aFGF) فى المخ وشبكة العين فقط . ومعظم الأعضاء التى استخلص منها الـ bFGF تشترك فى خاصية أن لها قدرة كبيرة على بناء الأوعية الدموية وبالإمداد الدموى الغزير - مما يشير إلى احتمال أن خلايا الجهاز الوعائى قد تكون مسئولة عن إنتاج الـ bFGF .

السؤال الأكثر أهمية هو دور عامل نمو خلايا التئام في الحيوان الحى (in vivo). وهناك درجة عالية من المحافظة على تركيب الـ bFGF بين الأنواع المختلفة والمتباينة كالثدييات والطيور والبرمائيات - كذلك يتواجد bFGF فى كل الفقريات التى تمت دراستها حتى اليوم بما فيها الأسماك .. مما يشير إلى أن FGF يلعب دورا أساسيا فى الحيوان الحى . ولقد ثبت أن bFGF يستطيع أن يعمل على تشكيل الحيوان عند المراحل الجنينية المبكرة . ويبدو هذا متاسقا مع ما أثبتته الدراسات المعملة عن خصائص bFGF فى أنها تعمل كمحفز لإتصاص للخلية وتشكل كل الخلايا البرانشيمية التى تمت دراستها حتى اليوم . ويتفق هذا أيضا مع مقرة الـ bFGF على المساعدة فى عملية للتجديد وإعادة البناء فى الفقريات الدنيا.

(ب) عوامل النمو المحولة Transforming Growth Factors

(TGFs) : تم عزل وتنقية وتحديد تتابع الأحماض الأمينية لمركبين مختلفين من الـ TGFs (هما $TGF-\alpha$, $TGF-\beta$). ويتكون الـ $TGF-\alpha$ من ٥٠ حمض أميني ومتماثل فى تتابع الأحماض الأمينية مع عامل نمو البشرة (EGF) للإنسان والفار ويرتبط مع مستقبلاته . وهذه النتائج تثير التساؤل عن أهمية هذه الإزدواجية الواضحة فى عوامل النمو مثل وجود $TGF-\alpha$ و الـ EGF . ومن المحتمل أن يلعب الـ $TGF-\alpha$ دورا موضعيا فى الظروف الطبيعية التى تحتاج إلى آلية ذاتية autocrine أو إلى آلية محلية paracrine لتنبيه النمو كما هو الحال فى عملية تكوين الجنين embryogenesis وإعادة بناء الأنسجة . من ناحية أخرى فإن الـ EGF الذى يفرز من غدد قد يودى وظيفة هرمونية . إضافة $TGF-\alpha$ إلى مرهم مضاد حيوى والمعاملة الموضعية به على حروق من الدرجة الثانية متضخمة جزئيا يزيد من معدل إعادة بناء بشرة الجلد والإسراع فى شفاء الجروح .

الـ $TGF-\beta$ عبارة عن سلسلتين متماثلتين تحتوى كل سلسلة منهما على ١١٢ حمض أميني - وتحدث فى صورتين هما $TGF-\beta_1$ و $TGF-\beta_2$. ويوجد بعض التماثل فى التركيب بين $TGF-\beta$ وبين الإنبهين inhibin والعامل المثبط لقناة ميلارين Müllerain regression factor (MRF) . ومن الملاحظ أن كل هذه العوامل (inhibin و MRF و $TGF-\beta$) لهم نشاط قوى "مثبط للنمو" . وتبعاً لظروف التجربة يمكن للـ $TGF-\beta$ أن ينه أو يثبط نمو خلايا غير بطانية معينة.

ومن المعتقد أن الـ $TGF-\beta$ يؤدي وظيفة مزدوجة لتنظيم نمو الخلايا في المعمل . وفي الحقيقة فإن تسمية عامل النمو المحول (TGF) تعتبر تسمية خاطئة - حيث أن $TGF-\beta$ في كثير من الأحوال له تأثير "مثبط" على تكاثر معظم أنواع الخلايا باستثناء الخلايا المولدة للألياف fibroblasts . ومن المحتمل أن فقد استجابة الخلايا للـ $TGF-\beta$ يساهم في حدوث الإقسام الغير خاضع لنظم التحكم الطبيعية في الجسم الذي يحدث للخلايا السرطانية. وتنتج الخلايا السرطانية في ثدى المرأة عدة عوامل مشجعة للنمو . والأورام في مرضى سرطان الثدي المعتمدة على الإستروجين قد تعالج بالعقاقير التي توقف التأثير الهرموني . فعلى سبيل المثال تؤدي مضادات الإستروجينات antiestrogens إلى زيادة إنتاج الـ $TGF-\beta$ وهذا الفعل قد يساهم في قدرتها على تثبيط النمو - أما الإستروجينات فتقتل من إنتاج الـ $TGF-\beta$. ويمكن اعتبار الـ $TGF-\beta$ على أنه عامل مثبط للنشاط الفسيولوجي (chalone) . وعلى الرغم من أن الـ $TGF-\beta$ يثبط أفعال بعض الهرمونات المؤدية لتكاثر الخلايا إلا أنه لا يثبط أثر هذه الهرمونات على تخليق البروتين . لذا فإن فعل الـ $TGF-\beta$ هو العمل على تثبيت الحالة التي تشكلت عليها الخلايا بواسطة هرمونات أخرى .

يحدث النمو الطبيعي للهيكل العظمي نتيجة التوازن بين عمليات تخليق المادة البينية للعظام bone matrix وعملية تحللها resorption . وتخضع هذه العمليات للتنظيم بواسطة كل من العوامل الموجودة في الدم وتلك المنتجة محليا . وتجدر الإشارة إلى أن دورة تغير العظام مستمرة لذا يتحتم أن تتم المحافظة على إستدامة نمو العظام طوال الحياة . وتوجد علاقة بين المادة البينية للعظام والعديد من منشطات النمو - لكن هذه العلاقة أكثر وثوقا مع نشاط الـ $TGF-\beta$. وقد أثبتت التجارب أن الـ $TGF-\beta$ ينظم تضاعف replication وتشكل الخلايا المولدة للطبقة المتوسطة (mesenchymal) والخلايا الغضروفية chondrocytes والخلايا المولدة للعظام osteoblasts والهادمة للعظام osteoclasts . ويتم تنظيم نشاط الـ $TGF-\beta$ في أنسجة الهيكل العظمي على عدة مستويات بواسطة عوامل أخرى منتجة محليا وعوامل بالدورة الدموية . لذا فإن الآليات المعقدة التي بواسطتها تقوم $TGF-\beta$ بتنظيم تكوين العظام تعتبر أساسية لفهم عمليات نمو الهيكل العظمي أثناء التطور .. والحفاظ على كتلة للعظام في فترة للنضج adult life .. وإلتام العظام في حالة كسرها .

وتؤثر عوامل سيتوبلازمية على تطور الخلايا الجنينية . والمرحلة الحرجة المبكرة في التطور هي تكوين الثلاث طبقات الجرثومية : الطبقة الداخلية (الإندودرم endoderm) ، الطبقة الخارجية (الإكتودرم ectoderm) ، والطبقة المتوسطة (الميزودرم mesoderm) .. والتي تشكل منها فيما بعد أنسجة الكائن الحي المتخصصة . ووجد حديثا أن هناك ارتباط بين الـ β -TGF وبين التطور الجنيني المبكر لبويض الضفادع وخاصة تكوين الميزودرم . وقد وجد أن الـ β_2 (وليس β_1 -TGF) هو النشط في تكوين الأكتا أكثرين (α -actin) في حين أن إضافة عامل نمو خلايا النسيج الضام (FGF) له تأثير مازر بسيط . وتقوم بوضعة البرماتيات بتكوين كل من الـ β -TGF والـ bFGF لتستحث تكوين الميزودرم.

٣. الوسائط الخلوية Cytokines :

يمكن تعريف الوسائط الخلوية بأنها بروتينات ذائبة تخلق بواسطة الخلايا المناعية أو غير المناعية - والتي تعمل كوسيط في الاتصالات بين الخلايا . وتقل هذه البروتينات المعلومات إلى الخلايا الهدف عن طريق الإرباط بالمستقبل .. وبهذه الطريقة تقوم بتنظيم الأحداث الفسيولوجية والمناعية . هذا القسم من الوسائط يمثلها عوامل النمو وتشكل الخلايا وعوامل تحلل الخلايا cytolytic والإجذاب الكيميائي chemotactic والعوامل المحفزة للجهاز المناعي . والعديد من هذه العوامل بها أنشطة مناعية وفسيولوجية متعددة . الإنترليوكينات interleukins تضم مجموعة معروفة من العوامل رغم أننا ما زلنا نعلم القليل عنها - وهناك ثمانية من هذه الإنترليوكينات ذات أنشطة بيولوجية متنوعة . ولقد استخدمت كلمة interleukin في بادئ الأمر بغرض وصف "بروتين تنتجه خلايا الدم البيضاء" لكي يؤثر على خلايا دم بيضاء أخرى . وقد أصبح معروفا الآن أن كلا من خلايا الجهاز المناعي والخلايا الغير مناعية تخلق الإنترليوكينات والوسائط الخلوية الأخرى التي تلعب أدوارا هامة في الالتهابات inflammation. وفي الحقيقة فإن العديد من الوسائط الخلوية لها أنشطة فسيولوجية ومناعية أكثر بكثير من تلك المعروفة لنا .

٤. الكالونات (مضبوبات الإنقسام) : Chalones

هناك هرمونات كثيرة بالجسم لها تأثير منشط لعمليات التخليق فى الأنسجة الهدف لهذه الهرمونات . وفى أغلب الأحيان تكون الزيادة فى وظيفة .. وحجم الخلية (hypertrophy) متبوعة بانقسام هذه الخلية (hyperplasia) . وكما سبق فإن لعوامل النمو تأثير قوى على إنقسام الخلية . وهناك تباين فى نشاط الإنقسام الجسمى لأنسجة الجسم العديدة - فمثلا ندرأ ما تنقسم خلايا المخ .. بينما تنقسم الخلايا الظلالية بمعدلات عالية خاصة خلايا بشرة الجلد epidermis أو الخلايا المبطنية لجدار الأمعاء لتعويض الخلايا المفقودة من أسطح هذه الأنسجة . وعند تدمير خلايا البشرة بسبب إصابة ما يزداد معدل إنتاج الخلايا بالطبقة القاعدية لتعويض ما تم فقده من الخلايا - والمحاظة على حالة الإتران فى نشاط الإنقسام الخلوى بالجسم قد لا يحدث إلا إذا كان خاضعا لنوع من أنواع آلية التغذية الرجعية feedback mechanism . اللحظة الحرجة فى حياة خلية البشرة هى لحظة إنبثاقها من الإنقسام حيث يتحتم أن تعد نفسها لتدخل فى الإنقسام مرة أخرى أو تصبح مخلقة للكيراتين وتموت .

عند إصابة البشرة يرتفع معدل إنقسام الخلايا القريبة من الإصابة . ولقد كان الظن أن الإنقسام الجسمى هذا يحدث إستجابة لهرمون يفرز من الجرح wound hormone . لكن هناك وجهة نظر معارضة أكثر قبولا الآن تقترح أن خلايا البشرة تحتوى طبيعيا على مانع للإنقسام الجسمى mitotic inhibitor والذي يودى فقده من المنطقة المصابة إلى السماح بزيادة نشاط الإنقسام فى الخلايا المجاورة لهذه المنطقة - ويشار إلى هذه المواد بكلمة الكالونات chalones (وهى مشتقة من كلمة يونانية معناها تبطئ slow down) مما يعنى أنها تعمل كمضبطات للإنقسام الجسمى . وهناك عدة أدلة تجريبية تؤيد هذه النظرية بقوة .

الباب الرابع عشر

هرمونات غير تقليدية Non-Classical Hormones

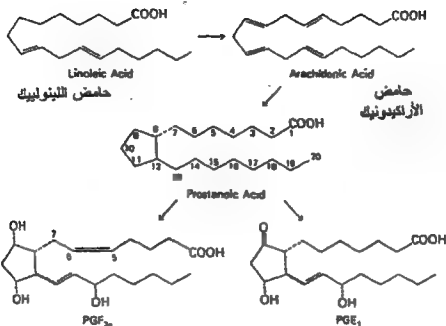
هناك عدد من الهرمونات الهامة تفرز من أنسجة مختلفة وغير محددة تماماً في جسم الحيوان . هذه الهرمونات قد لا ينطبق عليها التعريف التقليدي للهرمون في إفرازه من غدد معينة بالجسم ، ولذا سميت بالهرمونات الغير تقليدية . ومن أشهر هذه الهرمونات : البروستاجلاندينات Prostaglandins ؛ الليبتين Leptin (هرمون النحافة) ؛ والإندورفينات Endorphins .

البروستاجلاندينات (PGs)

البروستاجلاندينات عبارة عن مجموعة خاصة من الهرمونات التي تخلق من الأحماض الدهنية المكونة من ٢٠ ذرة كربون - وتحتوي على حلقة خمسية بجانب ذرات أكسجين وروابط زوجية double bonds في مواقع خاصة . ويتم تخليقها في أنواع عديدة من الخلايا في أنسجة الحيوان للمختلفة . وبدأت دراسة أثر البروستاجلاندينات على بيولوجيا التمثيل (عام ١٩٣٠) عندما اكتشف أن بلازما السائل المنوي في الإنسان تحتوي على مادة تسبب انقباض عضلات الرحم . وقد سمي العالم السويدي فون إيولر Von Euler هذه المواد باسم البروستاجلاندينات prostaglandins لاكتشافها في البداية في البروستاتا . ويائنت تخليق البروستاجلاندينات هي حامض الأراكيدونيك arachidonic acid وحامض اللينوليك linoleic acid مروراً بحامض البروستانويك prostanoic acid (شكل ١-٤) . ومن المعروف الآن أن غدة البروستاتا ليست المصدر الوحيد للبروستاجلاندينات .

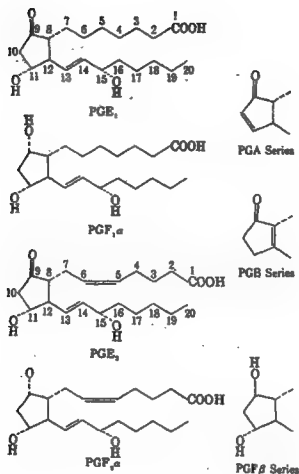
تركيب البروستاجلاندينات

وتوجد أنواع مختلفة من البروستاجلاندينات تبعاً لتركيب الحلقة الخمسية . كل بروستاجلاندينات المجموعة E (PGE) تحتوي على مجموعة كيتون مرتبطة بسلسلة الكربون رقم ٩ في الحلقة ، بينما بروستاجلاندينات المجموعة F (PGF) تحتوي على



شكل (١-١٤): خطوات تخليق البروستاجلاندينات - بلمبات التخليق تشمل الأحماض الدهنية للينولييك (١٨ ذرة كربون) والأراكيدونيك (٢٠ ذرة كربون).

مجموعة هيدروكسيل (OH) بالموقع رقم ٩ (شكل ١-٢). مجموعة الهيدروكسيل على الموقع رقم ٩ في PGF توجد في ترتيبين ألفا α وبيتا β (PGF_α أو PGF_β). ولقد أعطى الاسم PGE لقبالية المركب للزويان في الأثير Ether ، في حين أن PGF له القدرة على الزويان في محلول الفوسفات المنظم phosphate buffer (اشتقت من كلمة Fosfat السويدية) . كذلك فإن البروستاجلاندينات التابعة لمجموعتي E و F تحتوي على مجموعة (OH) إضافية على ذرة الكربون رقم ١١ - أما البروستاجلاندينات التابعة لمجموعتي A (PGA) و B (PGB) فهي تنتج من عملية نزع جزء ماء من الحلقة في PGE .. مما يؤدي إلى احتواء الحلقة الخماسية على رابطة زوجية (شكل ١-٢) .



شكل (١٤-٢): التركيب الجزيئي للمجموعات المختلفة من البروستاجلاندينات.

وتحتوى كل البروستاجلاندينات (خارج التركيب الحلقى) على مجموعة α-OH عند ذرة الكربون رقم ١٥، وعلى رابطة زوجية بين ذرتى الكربون رقم ١٣ و ١٤. وتوجد روابط زوجية إضافية بين ذرتى الكربون ٥، ٦ (عند وجود رابطتين) وبين ذرتى الكربون ١٧، ١٨ (عند وجود ٣ روابط). عدد الروابط

الزوجية بين ذرات الكربون خارج التركيب الحلقى (فى السلاسل الجانبية) يعبر عنه برقم فى اسم البروستاجلاندين .. فمثلا PGE_1 يحتوى على رابطة زوجية واحدة بينما PGE_2 يحتوى على رابطتين زوجيتين (شكل ١٤-٢) .

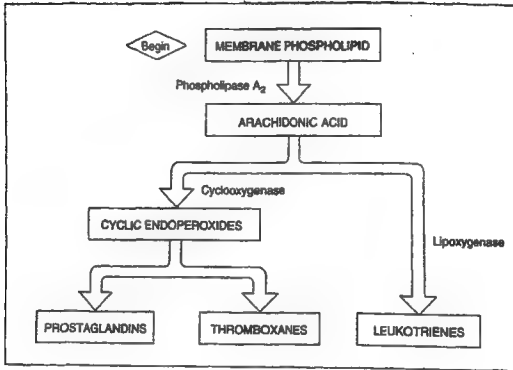
تخليق البروستاجلاندينات

تقع البروستاجلاندينات عائلة من المواد المتشابهة كيميائيا تسمى الأيكوسانويدات **eicosanoids** - التى تشمل البروستاجلاندينات **prostaglandins** ، الثرومبوksانات **thromboxanes (TXA₂)** ، البروستاسيكلين **prostacyclin** (PGI_2) ، والليكوترينات **leukotrienes (LT)** . وكما هو موضح فى شكل (١٤ - ٣) فإن المنشط المناسب (مثل هرمون - ناقل عصبي - عقاقير - أو عامل سام **toxic**) ينشط إنزيم **phospholipase A₂** فى غشاء الخلية المنشطة ويعمل هذا الإنزيم على فصل حامض الأراكيدونيك من فوسفوليبيد الغشاء البلازمي - ثم يمثل حامض الأراكيدونيك فى عدة خطوات إنزيمية للحصول على **eicosanoids** معينة. وتوجد مجموعتين رئيسيتين أحدهما تتأثر بإنزيم **cyclooxygenase** لتكوين مركبات وسيطة غير ثابتة هي البيروكسيدات الداخلية (**endoperoxides**) التى تتحول تبعاً لفعل إنزيمات خاصة فى التمسج إلى مركبات البروستاجلاندينات والثرومبوكسينات والبروستاسيكلين . وفى بعض الخلايا فإن حامض الأراكيدونيك يتحول بواسطة إنزيم **lipoxigenase** لتكوين الليكوترين **leukotrienes (LT)** .

الأسبرين **asprin** والإندوميثاسين **indomethacin** تثبط نشاط إنزيم **cyclooxygenase** لكن لا تثبط **lipoxigenase** . لذا فإن هذه العقاقير قد تستعمل لتثبيط تكوين البروستاجلاندينات والبروستاسيكلين والثرومبوكان بدون التأثير على تكوين الليكوترين .

بعد تنشيط تخليق هذه المركبات فإنها لا تخزن لكنها تفرز فوراً وتعمل موضعياً .. ولذا تعتبر هرمونات موضعية أو ذاتية التأثير (**paracrine** و **autocrine**) . وبعد عملها فإنها تهدم بسرعة بواسطة الإنزيمات المحلية إلى صور غير نشطة. نصف عمر الثرومبوكان والبروستاسيكلين قصير جداً ولا يظهر فى الدورة الدموية. وتهدم البروستاجلاندينات بسرعة داخل الخلايا التى تنتجها- لكن كمية بسيطة منها قد تغادر الخلية وتدخل إلى الدورة الدموية. وقد وجدت PGE و PGF

في الدم لكنهما يهدمان بسرعة عند مرورها في الرئة والكبد .. ونصف العمر لسهذين المركبين يبلغ ١-٣ دقائق.



شكل (١٤-٣) : خطوات تخليق الأيكوسانويدات (Eicosanoids).

الوظائف البيولوجية للـ Eicosanoids:

الـ eicosanoids (والتي تشمل البروستاجلاندينات والثرومبوكسان والبروستاسيكلين والليوكوترين) لها تأثيرات عديدة نلخصها فيما يلي:

أولاً: البروستاجلاندينات (PGs) : Prostaglandins

١. التأثير على الجهاز التناسلي الذكرى: يحتوى السائل المنوى على تركيز عالي من البروستاجلاندينات (٢٠٠-١,٠٠٠ ميكروجرام/مل) مصدرها الحويصلات المنوية. ومن المعتقد أن البروستاجلاندينات تنشط انقباض العضلات الملساء للجهاز التناسلي الذكرى وتساوم فى عملية قذف السائل المنوى . كما تؤثر البروستاجلاندينات (PGE و PGF) على الحيوانات المنوية من خلال قتلها على مرور الكالسيوم إلى داخل الخلايا عبر الغشاء ، بجانب تحرر الكالسيوم من الشبكة الساركوبلازمية إلى السيتوبلازم- وبالتالي تشجع انقباض الليفيات العضلية وتزيد من حركة الحيوانات المنوية.

٢. التأثير على الجهاز التناسلي الأنثوي:

(أ) نقل الحيوانات المنوية فى الجهاز التناسلي للأنثى: يؤدي وجود البروستاجلاندينات فى السائل المنوى إلى تنشيط انقباض عضلات الرحم وبالتالي تنشيط انتقال الحيوانات المنوية من مكان التلقيح إلى مكان الإخصاب (فى قناة المبيض). كما أن PGE_1 و PGE_2 تؤدي إلى انقباض الجزء من قناة المبيض القريب من الرحم بينما تؤدي إلى استرخاء بقية قناة المبيض - وهذا ينتج عنه حدوث تفرغ يشجع دخول البويضة إلى قناة المبيض واحتجازها فى منتصفها لحين حدوث الإخصاب.

(ب) التبويض : **Ovulation** : PGE لها تأثير مشابه للجوناډوتروبينات- حيث وجد أن معاملة للفئران والأرانب بالإندوميثاسين (المثبط لتخليق البروستاجلاندينات) يمنع للتبويض. ويمكن منع هذا التأثير بالحقن بـ LH أو البروستاجلاندينات . بالإضافة إلى ذلك تنتج PGE_2 فى حويصلات المبيض الناضجة (تحت تأثير LH) وتنشط إنتاج إنزيمات محللة *lytic enzymes* تسبب شق الحويصلة (التبويض).

(ج) اضمحلال الجسم الأصفر: $PGF_{2\alpha}$ تسبب نقص ورود الدم إلى المبيض وتثبط تخليق البروجستيرون من الجسم الأصفر. وفى غياب الإخصاب فإن الجسم الأصفر يضمحل تحت تأثير البروستاجلاندينات من الرحم الغير حامل وتبدأ الدورة التناسلية من جديد - لكن الإخصاب يطيل عمر الجسم الأصفر حيث أن

البروجسترون ضروري لاستمرار الحمل . وحقن $PGF_{2\alpha}$ يؤدي إلى الغياب المبكر للجسم الأصفر في الأغنام والأرانب والقران .. وإلى قصر دورة المبيض ovarian cycle . وتتوافر تجاريا مستحضرات للبروستاجلاندين ($F_{2\alpha}$) مثل الإستروميت Estrumate حيث تستخدم في تنظيم وتزامن دورة الشباع estrus في حيوانات المزرعة .

(د) الولادة Parturition : تركيزات PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$ في الرحم ودم

الأم والسائل الأمنيوني amniotic fluid تكون كافية لتنشيط انقباضات الرحم قرب نهاية فترة الحمل - وتردد هذه المستويات لفترة قصيرة قبل بداية عملية الولادة. وتعمل الإستروجينات على تنشيط تخليق البروستاجلاندينات في الرحم .. بجانب أن نقص البروجسترون (قرب نهاية الحمل) يمنع تأثيراته المثبطة. كما أن حقن الأكسيتوسين عند الولادة يزيد تركيز $PGF_{2\alpha}$ في السائل الأمنيوني . ومن الملاحظ أن انقباضات رحم القران المعزولة عند معاملة بالأكسيتوسين يمكن منعها بالإندوميثاسين (المثبط لتخليق PG_2) - مما يشير إلى أن البروستاجلاندينات تتوسط تأثير الأكسيتوسين على انقباض الرحم . كما أن تسالول الأسبرين خلال الشهور الأخيرة من الحمل يسبب زيادة فترة الحمل معنويا عن الفترة العادية نتيجة أثر الأسبرين على تثبيط تخليق البروستاجلاندينات .

و البروستاجلاندينات (خاصة PGE_2 و $PGF_{2\alpha}$) فعالة عند كل مراحل الحمل لتنشيط انقباض عضلات الرحم. واستعملت لمنع انقراض الزيجوت - وإحداث الإجهاض - ولإسراع عملية الولادة .

٣. التأثير على القناة الهضمية: البروستاجلاندينات تؤثر على عمليات

الحركة والإفراز والامتصاص في القناة الهضمية. ولقد وجد أن PGE_1, PGE_2, PGA_1 تثبط إفراز العصارة المعدية في الحيوانات أو في الأنسجة المعزولة .. مما يشير إلى إمكانية استخدامها كعلاج في حالات قرحة المعدة المزمنة . ويعزى هذا إلى أن البروستاجلاندينات (AE) تقلل ضغط الدم الشرياني مما يؤدي إلى قلة الإفراز المعدي نتيجة نقص مرور الدم بالطبقة المخاطية للمعدة. كما أن البروستاجلاندينات تثبط نشاط إنزيم الأدينيل سيكليز (adenylate cyclase) بالمعدة ويقل تكوين cyclic AMP وبالتالي يقل الإفراز المعدي .. حيث أن حقن المركبات التي تشجع تخليق cyclic AMP (مثل الهستامين أو البنزاجاسترين) يؤدي إلى زيادة

الإفراز المعدي . كما تؤثر البروستاجلاندينات على البينكرياس فتقلل حجم إفرازاته وتزيد من تركيز البيكربونات والإنزييمات بها . هذا بالإضافة إلى أنها تنظم إفراز الماء والإلكتروليتات في الأمعاء الدقيقة وتزيد من حركتها وقد تؤدي إلى الإسهال الشديد .

٤. التأثير على الجهاز الدوري : تلعب البروستاجلاندينات دورا هاما في تنظيم ضغط الدم نتيجة تأثيرها المباشر على القلب والأوعية الدموية. وتأثيرات مشتقات البروستاجلاندين قد تكون متعارضة فبعض المشتقات ($PGF_{2\alpha}$) ترفع ضغط الدم في بعض أنواع الحيوانات .. في حين أن البعض الآخر (PGE_1) يخفض ضغط الدم لتأثيرها على انبساط العضلات للمساء. وتساهم الرئة في زيادة ضغط الدم من خلال تثبيطها للمركبات المنخفضة لضغط الدم (مثل البروستاجلاندينات والميسروتونين... الخ).

٥. التأثير على إخراج الإلكتروليتات: إعطاء جرعات منخفضة من البروستاجلاندينات (A_1, E_2, E_1) في الشريان الكلوي تؤدي إلى زيادة ورود الدم للكلية وزيادة حجم البول وزيادة إخراج الصوديوم والبوتاسيوم (والكالسيوم والمغنسيوم) في البول - ونظرا لدور البروستاجلاندينات في زيادة إخراج الصوديوم فيمكن اعتبارها عوامل مخرجة للصوديوم (natriuretic factors) .

كما تؤدي البروستاجلاندينات إلى زيادة نشاط إنزيم الرنين **renin** في البلازما (بسبب تأثيرها المؤدى إلى إفراز الصوديوم وخفض ضغط الدم) - وزيادة نشاط الرنين يؤدي إلى زيادة تكوين الأنجيوتنسين وزيادة تخليق هرمون الألدوستيرون. الألدوستيرون يشجع إبقاء الصوديوم بالجسم وزيادة حجم السوائل خارج الخلايا (ECF) وبالتالي رفع ضغط الدم .

٦. التأثير على الهرمونات الأخرى: PGE_1, PGE_2 تزيد نشاط إنزيم **adenylate cyclase** في الغدة الدرقية وتقوم بفعل مشابه لهرمون الثيروتروبين **TSH** على أخذ اليود بواسطة الدرقية وإفراز هرموناتها . كذلك فإن كميات قليلة من البروستاجلاندينات تحدث تزاوا مع كميات قليلة من **TSH** .. كما أن **TSH** ينشط تخليق البروستاجلاندينات في الدرقية. **ACTH** ينشط إفراز البروستاجلاندينات من

قشرة الأدرينال معملا , فى حين أن البروستاجلاندينات تنشط ورود الدم إلى قشرة الأدرينال. و تلعب البروستاجلاندينات دوراً فى إفراز البرولاكتين فى الثدييات.

حقن PGE_1 فى بعض مناطق الهيپوثالامس يثبط تناول الغذاء . جرعات صغيرة جداً من البروستاجلاندينات تنشط تحلل الدهون lipolysis وترفع تركيزات الأحماض الدهنية الحرة فى البلازما . ولتفرض البعض استخدام كميات قليلة من البروستاجلاندينات لعلاج السمعة فى الإنسان.

ثانياً: البروستاسيكلين (PGI_2) Prostacyclins :

تنتج بواسطة جدر الأوعية الدموية وهى أكثر المركبات الطبيعية المعروفة فعالية فى منع تجمع الصفائح الدموية . وترتبط البروستاسيكلين مع مستقبل خاص فى الصفيحة الدموية و تنشط إنزيم الأدينيل سيكلاز - وزيادة مستوى cyclic AMP داخل الخلية يمنع تجمع الصفائح الدموية . ويمكن اعتبار النسيج الوعائى البطاني vascular endothelium كنسيج هرمونى ينتج هرمون موضعى (PGI_2) نوره هو أن يمنع تجمع الصفائح الدموية ويحافظ على مرور الدم فى الأوعية عن طريق نشره كمسبب موضعى لارتخاء الأوعية الدموية local vasodilator .

ثالثاً: الثرومبوكسان (TXA_2) Thromboxanes :

تنتج الثرومبوكسان من الصفائح الدموية وتسبب انقباض الأوعية الدموية. وعند الاستجابة للعوامل المنشطة لإحداث تجلط الدم clotting يزداد مستوى الثرومبوكسان فى الصفائح الدموية ويزداد كذلك تركيزات cyclic GMP . ومن المعتقد أن الثرومبوكسان تعمل كحامل لأيون الكالسيوم Ca^{++} -ionophore لنقل هذا الأيون الثنائي التكافؤ من خارج الخلايا أو من تراكيب الخلية الداخلية (مثل الشبكة الإندوبلازمية) . وهذا الكالسيوم الحر فى السيتوبلازم هو المسئول عن التغيرات فى شكل الخلية التى لها علاقة بتجمع الصفائح الدموية .

وكما سبق فإن البروستاسيكلين ميثبط لتجمع الصفائح الدموية عن طريق نشره على زيادة مستوى cyclic AMP فى الصفائح الدموية. وتثبيط تجمع الصفائح الدموية قد ينتج عن طريق فسفرة بروتين معين الذى يسبب أخذ الكالسيوم إلى داخل تراكيب الخلية الداخلية (الشبكة الإندوبلازمية) ونقص مستواه فى السيتوبلازم.

رابعاً: الليكوترين (LT) Leukotrienes :

هذا الاسم سببه احتواء هذه المركبات على ٣ روابط زوجية-فردية متبادلة conjugated double bonds (بجانب روابط زوجية أخرى) .. والرقم المصاحب (superscript) يدل على العدد الكلي للروابط الزوجية فى الجزيء . وهذه المركبات شديدة الفعالية فى إحداث انقباض الأوعية الدموية وزيادة نفاذيتها . وتعمل كرات الدم البيضاء المتنقلة migratory leukocytes فى الالتهابات الموضعية عن طريق إفراز الليكوترينات عند أماكن الإصابة استجابة للتنشيط بواسطة المواد الضارة . وتأثير هرمونات قشرة الأدرينال glucocorticoids ضد الالتهابات قد يكون من أسبابه ان هذه الإستيرويدات تثبط نشاط لنزيم الفوسفوليبيز (phospholipase) وبالتالي تقلل توفير حامض الراكيدونيك اللازم لتكوين leukotrienes .

ويمكن اعتبار بعض كرات الدم البيضاء كخلايا هرمونية متقلة تفرز رسل كيميائية (دهى leukotrienes) عند أماكن الإصابة أو الهجوم بواسطة بروتينات غريبة لإحداث إستجابات الإلتهاب أو إستجابات الحساسية على التوالي . وتشترك الليكوترينات الناتجة فى اللخل الفسيولوجى فى الأنسجة المصابة . ويتبع إصابة الأنسجة زيادة تركيز الليكوترينات فى الدم والصفراء .

والليكوترينات عاقلة من الليبيدات النشطة بيولوجيا التى لها العديد من للتأثيرات الدوائية على الأجهزة التنفسية والدورية و الجهاز الهضمى . وتسبب تقلصات فى العضلات الملساء وتنشيط العضلات القلبية . وتسبب زيادة نفاذية permeability الأوعية الدموية.. وتنشط إنتاج المخاط ولها القدرة على جذب كرات الدم البيضاء إلى مكان الإصابة الخلوية . وقد أثبتت التجارب على الإنسان والحيوان أن تخليق الليكوترينات وإفرازها له علاقة بظهور اختلالات فسيولوجية معينة . فمثلا الربو وصعوبة التنفس والتهاب الشعبات الهوائية المزمنة والتهاب الأحشاء .. الخ لها علاقة بزيادة مستوى الليكوترينات.

الاختلالات الفسيولوجية

حوالى ٣٠ - ٥٠ ٪ من النساء فى مرحلة النشاط الجنسى (بين بداية الحيض و توقف الطمث) تعاني الألم أثناء الحيض (dysmenorrhea) . بعض هذه الحالات

من آلام الحيض سببها عال مرضية مثل وجود أورام ليفية فى الرحم أو فى بطانة الرحم ؛ لكن كثيرا من النساء غير مصابة بهذه الحالات الغير طبيعية ومع ذلك تعاني من تقلصات cramps مؤلمة أثناء الحيض. وهذه التقلصات يصلحها تسهّل ولجهد وصداغ وسهال وعصبية زائدة - وهناك ما يشير إلى أن سببها هو زيادة إنتاج البروستاجلاندينات (PGE₂ و PGF_{2α}) بواسطة الرحم .

أثناء الحمل وأثناء مرحلة الجسم الأصفر فى الدورة الشهرية توجد مستويات عالية من البروجسترون وهذه تمنع أثر البروستاجلاندينات . لكن عند انخفاض مستويات البروجسترون كما فى حالة نهاية الدورة الشهرية فى المرأة الغير حامل فإن أثر البروستاجلاندينات بدون معارضة البروجسترون قد ينشط العضلات للمساء فى الرحم (التقلصات) والمعدة (الغثيان والقيء) والأمعاء الغليظة (الإسهال). وتوجد مركبات تعمل كمثبطات للبروستاجلاندينات ومصرح باستخدامها طبيا - وهذه العقاقير إذا استخدمت بطريقة سليمة توفر وسيلة جيدة للتخفيف من أعراض آلام الحيض .



هرمون التحفلة (اللبتين) Leptin

السمنة obesity تعتبر واحدة من أهم المشاكل الغذائية والصحية فى المجتمعات الانسانية ويعانى منها حوالى ٣٠% من هذه المجتمعات . ورغم استخدام العديد من الطرق الجراحية والدوائية فى علاج السمنة فلم يحدث تقدم فى التغلب على هذه المشكلة . والسمنة فى حد ذاتها ليست مشكلة فى الحيوانات لزارعية لكن تغيير تركيب الجسم بإعادة توزيع العناصر الغذائية لصالح زيادة تكوين البروتين وتحسين كفاءة الإنتاج هو هدف رئيسى لبحوث الإنتاج الحيوانى. كما أن تنظيم تناول الغذاء وتوازن طاقة الجسم للكلية فى الحيوانات المزرعية مهم لتوفير الظروف المثلى للنمو والتكاثر وإنتاج اللبن وصحة الحيوان . لذا فإن فهم الآليات الأساسية المنظمة لتسريب الدهون وتناول الغذاء وتمثيل الطاقة فى حيوانات المزرعة قد تؤدي إلى تقنيات جديدة تساعد على تحسين إنتاجية وصحة الحيوان .

اكتشاف هرمون اللبتين

اكتشف هارفي Hervey عام ١٩٥٨ وجود عامل (هرمون) ينظم وزن الجسم عن طريق التأثير على الهيبوثالامس . وقد اقترح من قبل (عام ١٩٥٣) أن مكان إنتاج هذا الهرمون هو النسيج الدهني .. وأن دهون الجسم تنظم استهلاك الغذاء . وقد تم توصيل الدورة الدموية جراحياً لفأرين (parabiosis) أحدهما عادي و الآخر سمين (obese) شربه للغذاء (hyperphagic) نتيجة تدمير النواة البطنية الوسطية للهيبوثالامس (VMH) - وقد أدى ذلك إلى أن الفأر العادي توقف عن الأكل وقصد وزنه . ويتثير هذه النتائج إلى وجود عامل في الدم (أعطى إشارة شبع satiety signal) يمر من الفأر السمين الذي تم فيه تدمير VMH ويؤثر على هيبوثالامس الفأر السليم . كذلك فإن توصيل الدورة الدموية في فئران مغذاة على غذاء مسبب للسمنة diet-induced obesity (DIO) مع فئران غير سمينة سبب تقليل تناول الغذاء الاختياري *ad libitum* للفئران غير السمينة ، و يقل المحتوى الدهني في جسم الفئران العادية . وعزى هذا إلى "عامل مثبت للطاقة energy stabilizing factor" يحمل في الدورة الدموية من الفأر السمين إلى الفأر العادي . ودلت هذه التجارب على أن تنظيم الشهية (وبالتالي إحتياطي الطاقة في الجسم في صورة دهون) يتوسطها عامل موجود في الدم ويعمل على مستوى الهيبوثالامس .

وعادة ما يستعمل نوعين من الفئران كنموذج للسمنة هما الفئران المصابة بمرض البول السكري *diabetic mice (db/db)* والفئران السمينة *obese (ob/ob)* mice . هذه الفئران شراهة للغذاء ، وذات سكر دم عالى ، وانسولين الدم بها مرتفع ، وسمينة . كلا نوعي الفئران *(db/db)* و *(ob/ob)* هما نتيجة لطفرة جينية (في جين واحد) ومتشابهة في المظهر الخارجى . وعند ربط الدورة الدموية في نوعي الفئران *(db/db)* و *(ob/ob)* جراحياً فإن فئران الـ *(ob/ob)* تصبح ذات مستوى سكر دم منخفض ، وتموت من الجوع . وهذا يشير إلى أن هذه الفئران لها جينات مختلفة لكن لها مظهر خارجي مماثل .. وأن الفئران *(db/db)* تنتج عامل في الدم ينظم تناول الغذاء في فئران *ob/ob* . لذا فإن فئران *ob/ob* تستجيب إلى "إشارة الشبع" الغير فعالة في فئران *db/db* .

وفي عام ١٩٩٤ نجح فريمان Friedman وزملاؤه في جامعة روكفلر في تحديد وعزل واستمساخ الجين المسئول عن السمنة (obese gene) . ولاحظ هؤلاء

الباحثون ان جين السمنة فى الفئران العادية (الغير مسمية) يودى إلى تخليق بروتينين يحتوى على ١٦٧ حمض أمينى .. ويوجد تشابه فى هذا البروتين يبلغ ٨٤ % بين الفئران والانسان . وسمى هذا البروتين اللبتين **leptin** وهى كلمة مشتقة من كلمة يونانية معناها نحيف **thin** (لأنه يمنع السمنة). وأظهر الباحثون أن الفئران السمنة (**ob/ob**) لا ينتج عنها لبتين طبيعي نتيجة وجود طفرة فى جين اللبتين (فى الشفرة codon رقم ١٠٥) تؤدي إلى إنتاج جزئ غير نشط بيولوجيا . وقد أمكن استمساخ جين اللبتين فى الانسان وفى عديد من الحيوانات مثل الماشية والأغنام والخنازير والدولجن .

والمصدر الرئيسى للبتين هو النسيج الدهنى الأبيض - لذا توجد علاقة طردية قوية بين كمية الدهون فى الجسم فى الانسان والحيوان ومستوى اللبتين فى الدم . فعند زيادة كمية الدهن فى الجسم (طاقة مخزنة) يزيد اللبتين فى الدم وينشط مراكز الشبع فى الهيبوثالامس وبالتالي ينقص تناول الغذاء . أما فى فترة الصيام والجوع يقل مخزون الدهون نتيجة استخدامها كمصدر للطاقة ويتبع ذلك نقص اللبتين وزيادة الشهية لكل .

الوظائف البيولوجية لهرمون اللبتين

١. أثر اللبتين على الشهية ودهن الجسم (Appetite and Body)

(Fat) : معاملة الفئران السمنة (**ob/ob**) باللبتين يودى إلى حدوث نقص سريع (فى خلال ٤ أيام) وكبير (حوالى ٤٠%) فى كمية الغذاء المتناول .. كما يودى إلى فقد فى مخازن الدهون بالجسم ويكون مقدار التأثير معتمدا على الجرعة المعطاة . واللبتين له تأثير أقل فى الفئران العادية - ولا تأثير له على للفئران (**db/db**) التى أصبحت سمنة بسبب نقص حساسية الجهاز العصبى المركزى للبتين".

كما يقل تناول الغذاء عند حقن اللبتين فى بطين المخ فى الخنازير وفى الفئران .. مما يدل على تأثير اللبتين على الجهاز العصبى المركزى . وقد أشار بعض الباحثين إلى ارتباط اللبتين المعلم فى الهيبوثالامس .. وإلى قيامه "بتثبيط" تخليق وإفراز الببتيد العصبى **Y (NPY) - Y** (neuropeptide) فى الهيبوثالامس. ونظرا لأن **NPY** ينشط تناول الغذاء ويقل الإنتاج الحرارى - لذا فمن المعتمد أنه يتوسط بعض تأثيرات اللبتين على الهيبوثالامس .

واللبتين له تأثيرات هامة على تمثيل الطاقة في الحيوانات حيث يزيد استهلاك الأوكسجين والنشاط الحركي motor activity .. كما يؤثر مباشرة على الميتوكوندريا لزيادة توليد الحرارة عن طريق تكوين بروتينات بالميتوكوندريا تمنع الإزواج uncoupling proteins (UCP) . وهذه البروتينات (UCP) تمنع الفسفرة التأكسدية و تنطلق الطاقة كحرارة . كما أن بعض التأثير على تمثيل الطاقة يرجع إلى تنبيه الجهاز العصبي الممثلةى خاصة مستقبلات بيتا الأدرينرجية فى الأنسجة الدهنية .

٢. أثر اللبتين على التئاسل **Leptin and Reproduction**: معظم المعلومات فى هذا المجال تم الحصول عليها من البحوث على الإنسان والفئران.

(أ) **أثر التغذية على التئاسل**: نقص التغذية يبطئ أو يمنع ظهور البلوغ .. ويتعارض مع ظهور الدورة المبيضية الطبيعية فى الإناث - فى حين أن نقص التغذية فى الذكور يصاحبها نقص نشاط الغدد الجنسية hypogonadism ونقص الخصوبة infertility . ويصاحب نقص التغذية نقص إفراز الجونادوتروبينات (LH و FSH).

ويعتقد الكثير من الباحثين أن هرمون اللبتين يعتبر مؤشر للحالة الغذائية التى تسمح ببداية العمليات التئاسلية . وكما سبق ينتج اللبتين من النسيج الدهنى الذى يستجيب للتغيرات الغذائية والميتابوليزمية .. حيث يزداد إنتاج اللبتين بزيادة التغذية وزيادة دهن الجسم . وتوجد مستقبلات اللبتين فى البطين الوسطى للهيوثالامس .. لذا فهى توجد فى أماكن مرتبطة بتنظيم الشهية والتئاسل . ويعطى لبتين السدم إشارات دقيقة عن الحالة الغذائية للفرد .

(ب) **أثر الوراثة والتغذية على إحداث نقص اللبتين** : الفئران *ob/ob* لا تنتج لبتين فعال وإنتاجها عقيمة ولا تصل إلى مرحلة البلوغ . وينخفض فى هذه الحيوانات وزن المبيض والرحم وتركيز الإستيرويدات الجنسية وإفراز الهرمونات المنشطة للغدد الجنسية (LH و FSH) . وحقن هذه الإناث باللبتين المخلق بالهندسة الوراثية ينشط الخصوبة وإفراز الجونادوتروبينات ووزن ووظائف الأعضاء الجنسية الثانوية . كذلك ذكور الفئران *ob/ob* منخفضة الخصوبة بدرجة كبيرة - ويقل بها إفراز الجونادوتروبينات ونشاط الغدد الجنسية . ويوجد قليل من الحيوانات المنوية

الناضجة في قنبايتها المنوية في حين تصبح خلايا ليدج ضامرة . وإعطاء اللبتين لهذه الذكور يحسن الخصوبة. أى أن إعطاء اللبتين يحسن الحالة التكاثرية في الحيوانات الغير قادرة ورثيا على تخليق الهرمون.

نقص التغذية *undernutrition* ينتج عنه حالة تماثل حالة *ob/ob* حيث يبسط إفراز اللبتين ويثبط التكاثر . ويمكن علاج أثر نقص التغذية على التكاثر فى الحيوانات الغير سمينة بإعطاء اللبتين . فمثلا المعاملة باللبتين تمنع لثر نقص التغذية على تأخير التبويض وعلى إقاص وزن المبيض والرحم فى إنثى الفئران الغير سمينة . كما أن المعاملة باللبتين يزيد مستوى LH والتستسترون فى ذكور الفئران الصائمة.

(ج) البلوغ Puberty : المعاملة باللبتين يسرع النضج الجنسي فى

الحيوانات سواء عند نقص التغذية أو عند التغذية الكافية - مما يشير إلى أن اللبتين يلعب دورا فى بدء البلوغ الجنسي (onset of puberty) تحت الظروف الطبيعية . وأظهرت النتائج زيادة تركيز اللبتين فى الدم عند بدء البلوغ فى الفئران .. كما تحدث زيادة مؤقتة فى إفراز اللبتين قبل البلوغ فى الصبيان - مما يشير إلى وجود علاقة بين زيادة إفراز اللبتين والنضج الجنسي . كذلك من المحتمل أن زيادة الخصامية للذبتين فى بداية التطور قد تلعب دورا فى تنظيم توقيت البلوغ .

(د) آليات عمل اللبتين على التكاثر : وجد مستقبل اللبتين فى النواة

البطنية الوسطية للهيوثالامس وفى النخامية الأمامية للأغنام، وفى المبيض والرحم والخصية والنخامية والهيوثالامس فى الفئران، وفى المبيض والخصية فى الإنسان . لذا فإن اللبتين يستطيع أن يعمل على أماكن متعددة فى الجهاز التكاثرى. وينشط اللبتين إفراز الجوناڊوتروبينات وينشط إزيمات فى المبيض تشترك فى تخليق الإستروجينات . ويزداد وزن الرحم عند معاملة الفئران (*ob/ob*) باللبتين ربما نتيجة زيادة إنتاج الإستروجين من المبيض ، كما تحدث زيادة وزن الحويصلات المنوية فى الذكور نتيجة زيادة إنتاج التستسترون من الخصية .

ويقل إفراز GnRH من الهيوثالامس فى فئران (*ob/ob*) . ويسل اللبتين على تنشيط إفراز LH فى الفئران المزال منها المبايض والمعاملة بالإستروجين - مما يشير إلى تنشيط مباشر على مستوى النخامية و/ أو الهيوثالامس . كما ينشط اللبتين

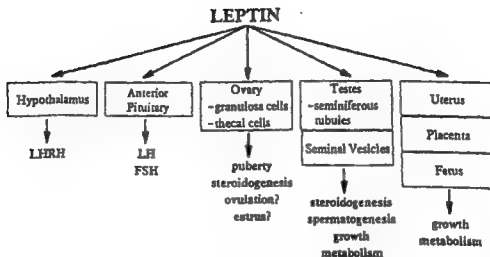
إفراز الجوندوتروبيانات مباشرة من خلايا نخامية الفأر والأبقار والخنزير معمليا ، وينشط إفراز GnRH من البروز الوسطى median eminence للفئران معمليا .

ومن المعتقد أن أثر اللبتين على إفراز GnRH من الهيبوثالامس يتوسطه **neuropeptide Y (NPY)** . ويتكون NPY من ٣٦ حمض أميني .. وهو ببتيد عصبى يفرز من مناطق من الهيبوثالامس تشترك في تنظيم تناول الغذاء . ويعكس اللبتين فإن NPY منشط فعال لتناول الغذاء ومثبط لإفراز الجوندوتروبيانات . نقص التغذية يزيد تكوين NPY فى الهيبوثالامس ويزيد تركيزه فى السائل المخى الشوكى . ويعتقد أن زيادة إنتاج NPY تقلل نشاط الخلايا العصبية المفرزة لـ GnRH . وإعطاء اللبتين يثبط تكوين NPY فى الهيبوثالامس - وبالتالي يمنع تثبيط إفراز GnRH . وقد وجدت مستقبلات اللبتين فى الخلايا العصبية المنتجة لـ NPY فى هيبوثالامس للفئران .

ملخص تأثيرات اللبتين على العمليات التفاضلية موضحة فى شكل (١٤ - ٤) .

٣. أثر اللبتين على إفراز الإيسولين والكورتيزول : توجد مستقبلات اللبتين فى خلايا β فى جزر البنكرياس .. ويؤثر اللبتين بطريق مباشر "تثبيط إفراز الإيسولين" من خلايا β . كما يقوم اللبتين بتنظيم إفراز الكورتيزول من قشرة الأدرينال - فعند تركيز (١٠٠ نانوجرام/مل) وهو التركيز الموجود فى دم الإنسان السمين يقوم اللبتين "بانقاص إفراز الكورتيزول" بمقدار ٥٢% من خلايا قشرة الأدرينال معمليا .

٤. أثر اللبتين على تكوين مركبات الدم (Hematopoiesis) : توجد مستقبلات اللبتين فى الأنسجة المنتجة لمركبات الدم . ويشجع اللبتين تكوين كرات الدم المحبة granulocytes والخلايا الملتزمة macrophages - كما أنه يعمل بالتآزر مع الإيثروبويتين فى تنشيط عملية تكوين كرات الدم الحمراء . وتجدر الإشارة إلى إكتشاف اللبتين فى لبن الأم - وإلى أن مستواه فى اللبن يتناسب مع مستوى اللبتين فى دم الأم ومع نسبة الدهون فى جسم الأم . كما أن اللبتين قد يؤثر على بدء مناعة القناة الهضمية أو تطورها الوظيفى .. وأن اللبتين فى اللبن قد يوفر الصلة بين دهن الأم ونمو وميتابوليزم الوليد الصغير .



شكل (١٤-٤) : تأثيرات اللبتين على العمليات التناسلية.

٥. دور اللبتين في الإستجابة للإلتهابات الحادة (Acute)

(Inflammatory Response) : فقد الشهية والحمى من أهم الأعراض الفسيولوجية للعدوى والإلتهابات والتي غالبا ما يسبقها في المخ زيادة مستوى الوسائط الخلوية (cytokines) المسبقة للإلتهاب . ونظرا لأن اللبتين يعتبر منظم (سلبى) قوى لتثبيط تناول الغذاء ومنظم (إيجابى) قوى لتثبيط إنتاج الحرارة .. فإن السؤال الذى ينشأ هو هل اللبتين يودى إلى فقد الشهية أو إلى زيادة معدل التمثيل الأساسى خلال العدوى ؟ وقد لوحظ فى الفئران أن الحقن بالسموم الداخلية endotoxin وبعض الوسائط الخلوية المسبقة للإلتهاب يعطل النقص الطبيعى فى لبتين الدم نتيجة الجوع .. ويسبب زيادة موازية فى اللبتين بالدم متزامنة مع نقص تناول الغذاء .

وزيادة تركيز اللبتين في الدم إستجابة للإلتهاب أو العدوى قد يكون متعدد الأغراض متضمنا تنظيم تناول الغذاء ومعدل التمثيل الغذائي ووظائف الخلايا الملتهمة ، وإحداث تكاثر وتشكل الخلايا المناعية .

التنظيم الهرموني لتخليق وإفراز اللبتين

يلعب الإنسولين دورا في تنظيم مستويات اللبتين - فزيادة إنسولين الدم يزيد مستويات اللبتين بعد ٣ - ٥ ساعات في الفئران والإنسان ، كما أن تعريض خلايا دهنية من الفئران للإنسولين معمليا لمدة ١٢ - ٤٨ ساعة يزيد تخليق اللبتين . وتوجد تغيرات يومية diurnal variations في مستويات اللبتين في الدم في الفئران والإنسان .. وتزداد هذه المستويات في المساء . في الفئران تحدث هذه الزيادة مع بداية الزيادة في تناول للغذاء (في المساء) وتمنع هذه الزيادة عند الصيام .. لكن تحدث الزيادة مرة أخرى بعد وجبة غذائية أو بعد الحقن بالإنسولين . وفي الإنسان لا تعتمد هذه الزيادة المسائية على التغذية مما يشير إلى إختلاف الآليات التنظيم في الإنسان عنه في الفأر . وتتغير تركيزات اللبتين في دم الإنسان بطريقة نبضية pulsatile . ولا يخزن اللبتين داخل الخلايا المنتجة له .

والجلوكوكورتيكويدات glucocorticoids كذلك لها دور فعال في تنظيم إفراز اللبتين . إعطاء الكورتيكوزول للحيوان (in vivo) أو تحضينها مع خلايا دهنية معمليا تسبب زيادة إفراز اللبتين . وكما سبق فإن اللبتين يثبط تخليق الكورتيكوزول في خلايا الأدرينال .. أي يوجد بينهما علاقة تغذية راجعة سالبة negative feedback loop .

ويثبط إفراز اللبتين من الخلايا الدهنية بواسطة الإنفيريون أو مثابهااته ، أو بواسطة التعرض للبرد ، أو بواسطة dibutyryl cyclic AMP .

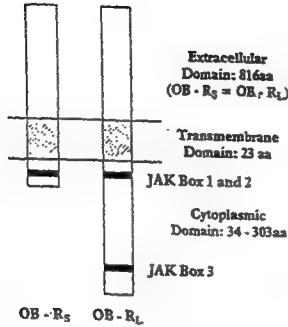
مستقبلات اللبتين ونقل الإشارة والبروتينات الرابطة

كان من المعتقد في البداية أن تأثير اللبتين يتم فقط من خلال تفاعل الهرمون مع مستقبلاته في الهيبوثالامس في مناطق تنظيم الشهية والتمثيل الغذائي والتواصل - لكن تم إكتشاف تأثيرات مباشرة عديدة للبتين على أنسجة هدف سطحية خارج الجهاز

العصبي المركزي . وبدأت أبحاث إستكشاف مستقبلات اللبتين عُبَّ إكتشاف ووصف اللبتين . وبإستعمال اللبتين المعلم وجد أن هيبوثالامس الفئران تستطيع ربط قدر كبير من اللبتين .. وإستطاع هؤلاء الباحثون عزل مستقبلات اللبتين (OB-R) على أسطح الخلايا . ووجد أن هذه المستقبلات مشابهة لمستقبلات الوسائط الخلوية cytokine والتي تضم مستقبلات لهرمون النمو والبرولاكتين والإسترليوكين (interleukin-6) والعامل المنبسط لسرطان الدم leukemia inhibitory factor . وعموما فإن مستقبلات اللبتين لها مقطع خارجي extracellular domain طوله حوالي ٨١٦ حمض أميني ، ومقطع داخل غشاء الخلية transmembrane domain يحتوى على ٢٣ حمض أميني. أما المقطع السيتوبلازمي cytoplasmic domain فيختلف فى الطول - فهناك مستقبلات تحتوى ٣٤ حمض أميني فى حين أن هناك صبور أخرى لها مقطع طويل مقداره ٣٠٣ حمض أميني (شكل ١٤-٥) . وتوجد النهاية الأمينية (NH₂) خارج الغشاء الخلوي أما النهاية للكريوكسيلية (COOH) فتوجد داخل السيتوبلازم .

المستقبل الوحيد ذو المقطع السيتوبلازمي الطويل يسمى OB-R_٥ ، فى حين أن المستقبل ذو المقطع السيتوبلازمي القصير يضم خمسة صور هى OB-R_٤ و OB-R_٦ . وهذه الصور الستة من مستقبل اللبتين تنمأ من وصلات متعاقبة من m-RNA من جين واحد .

كل الصور الستة لمستقبل اللبتين متشابهة فى المقطع الخارجى الذى يرتبط مع الهرمون . وهناك صور أربعة ذات مقطع داخلى قصير (OB-R_٥ , OB-R_٦ , OB-R_٤ and OB-R_٣) لها جزء خارجي وجزء وسطي وجزء داخلى قصير يحتوى منطقة الصندوق الأول "Box1" لربط بروتين الكيناز البادئ Janus kinase (JAK) . أما الصورة القصيرة من المستقبل (OB-R_٣) فتحتوى على المقطع الخارجى فقط وتمثل الصورة "الذاتية" من المستقبل . الصورة OB-R_٥ توجد بتركيز عالى فى الهيبوثالامس (فى التقييد المشيمي choroid plexus) والرئة والكلى . وتعتبر الكلية المكان الرئيسى لهرم اللبتين حيث يهدم بها نحو ٨٠% من الهرمون فى دم الإنسان . ومعظم المستقبلات الموجودة فى غدة الأدرينال من النوع القصير (OB-R_٣) وتكثر فى نخاع الأدرينال مما يدل على للتأثير المباشر للبتين على إفراز الإنفرين .



شكل (١٤-٥): رسم توضيحي لمستقبلات اللبتين (شرح مفصل لهذه المستقبلات مبيّنة في الفقرات السابقة).

الصورة الطويلة من مستقبل اللبتين (OB-R_s) توجد أساساً في مناطق معينة من الهيبوثالامس (في أنوية arcuate, DMH, VMH, PV) .. وهي مناطق لها علاقة بتنظيم الشهية ووزن الجسم .

ورغم وجود اللبتين (كما أن ارتباط اللبتين لا يتغير) في الفئران *db/db* فإن هذه الفئران يوجد بها مستقبلات للبتين لها تركيب مختلف مما يؤدي إلى عدم تنشيط مسلك نقل الإشارة وتنشيط النسخ signal transducers and activators of transcription (STAT) . أما فئران Zucker المسمّنة (*fa/fa*) فتحدث فيها طفرة في الجزء الخارجى من المستقبل (Gln ← Pro في الموقع ٢٦٩)

.. وهذه لا تغير الارتباط مع الهرمون لكن تنقص عدد المستقبلات على سطح الخلية بمقدار ٦ إلى ٨ أضعاف وبالتالي نقل الحساسية للبتين . وعليه فإن مستقبل اللبتين يوجد في عدة صور مسئولة عن نقل إشارة اللبتين - والتغير في هذه الصورة الطويلة النشطة للمستقبل ينتج عنها عدم الاستجابة للبتين *leptin resistance* في الفئران *fa/fa rats* و *db/db mice*.

والصورة الطويلة للمستقبل ($OB-R_L$) ربما هي التي تستطيع توصيل إشارة اللبتين. على أن وجود الصور القصيرة ($OB-R_S$) في معظم الأنسجة السطحية للتي يؤثر عليها اللبتين تشير إلى أن المستقبل القصير قد يتوسط أيضا فعل اللبتين في عديد من الأنسجة . وعموما فيبدو أن كلا الصورتين من مستقبلات اللبتين (الطويلة والقصيرة) لها قدرة على التوسط في نقل إشارة الهرمون . ورغم أن الصور القصيرة لها قدرة ضعيفة على نقل الإشارة فإن انتشارها الكبير نسبيا في عديد من الأنسجة خارج الهيبوثالامس ربما يجعلها تتوسط آثار معينة للبتين على الأنسجة السطحية . ظاهرة السمنة والخلل الفسيولوجي المرتبط بها والواضحة في الفئران *db/db* قد تعود إلى ضعف أو تغير عملية نقل الإشارة نتيجة غياب مستقبلات اللبتين الطويلة في الهيبوثالامس.

وتوجد البروتينات الرابطة للبتين في السيرم في القوارض والإنسان - حيث تعمل البروتينات الرابطة على ربط الهرمونات الحرة وحمايتها من الهدم وإطالة نصف عمرها في الدم . كما أنها تساعد على توفير احتياطي جاهز من الهرمون ليحل محل الهرمون الغير مرتبط الذي إنتهت فعاليته . ورغم الاعتقاد بأن الهرمون المرتبط غير فعال بيولوجيا ، فإن معد (البروتين ، الهرمون) قد يظهر زيادة في النشاط البيولوجي .. كما أن البروتينات الرابطة بمفردها قد تظهر تأثيرات بيولوجية . ويرتبط اللبتين تنافسيا مع ثلاث بروتينات على الأقل في سيرم القوارض 'لوزانها' الجزيئية ٨٥ ، ١٧٦ ، ٢٤٠ كيلو دالتون - ومع بروتينين في 'سيرم الإنسان' أوزانهم ١٧٦ ، ٢٤٠ كيلو دالتون . وقد لوحظ أن البروتينات الرابطة تقل كثيرا في سيرم الفئران *ob/ob* و *db/db* وتلك السمينة نتيجة زيادة التغذية (DIO) - وأن اللبتين الحر يزداد في الإنسان السمين . كما وجد بعض العلماء ستة أنواع من البروتينات الرابطة في سيرم الإنسان أوزانها الجزيئية ٦٨ ، ٧٥ ، ٨٠ ، ١٠٠ ، ١٣٠ ، ٢٨٠ كيلو دالتون - وأن نسبة اللبتين المرتبط مع البروتينات الرابطة تقل في

الأفراد السمنة . وعليه فيبدو أن اللبتين الموجود بالدم يرتبط مع بروتينسات السيرم وأن الكمية المرتبطة ينظمها عوامل غذائية وهرمونية .

ويتم فعل الهرمون بارتباطه مع المستقبل على غشاء الخلية الهدف وهذا ينشط عملية إزدواج المستقبل (تكوين homodimers أى يرتبط جزئ واحد من الهرمون مع جزئين من المستقبل) . وبعد ارتباط الهرمون بالمستقبل وإزدواج المستقبل تنتقل عملية التنشيط عبر الجزء الغشائى من المستقبل ثم إلى الجزء السيتوبلازمى وهذا ينشط فسفرة إنزيم التيروسين كيناز السيتوبلازمى (الكيناز البلاءى, Janus Kinase (JAK) . الإنزيم JAK المنشط يساعد على فسفرة تيروسينات معينة فى المستقبل وكذلك بروتينات خلوية أخرى تضم STAT وهى عوامل نسخ - وفسفرة عوامل النسخ هذه بواسطة JAK يتبعها إزدواجها ونقلها إلى النواة للقيام بعمليات التنظيم . ونقل إشارة اللبتين لا تعتمد فقط على نظام JAK-STAT. فبعض المستقبلات ترتبط بإنزيم mitogen-activated protein kinase (MAPK) وكذلك إنزيم [phosphatidyl inositol-3 (PI-3) kinase] .

وبالرغم من أن اللبتين ينتج فقط في "الخلايا الدهنية والمشبعة" فإن مستقبلات اللبتين توجد في معظم الأنسجة . الصورة الطويلة من المستقبل تسود فى الهيويثالامس ولا توجد فى معظم الأنسجة الأخرى - فى حين أن الصور القصيرة أكثر إنتشارا فى الجسم . ومن المعتقد أن بعض صور المستقبل تشترك فى انتقال اللبتين فى الدم وفى مروره خلال الحاجز الدموى فى المخ blood-brain barrier .

عدم الإستجابة للبتين Leptin Resistance

حدث طفرات فى جين اللبتين وجينات مستقبلات اللبتين تسبب سمنة شديدة فى الفئران - وربما فى الإنسان . الخلل فى مستقبل اللبتين هو السبب الرئيسى للخلل فى فعل اللبتين . والخلل فى المستقبل أو فى إرسال الإشارة إلى المخ قد ينتج عنه عدم الإستجابة للبتين كما فى حالة db/db mice .

وقد يحدث خلل فى مكونات الدم تؤدي إلى عدم الإستجابة للبتين . ويوجد اللبتين فى دم الفار mouse مرتبطا بثلاثة أنواع من البروتينات على الأقل . وفى الفئران والإنسان النحيفة يوجد معظم اللبتين فى الدم فى صورة مرتبطة - كما أن هناك علاقة طردية بين اللبتين الحر وزيادة السمنة . ومن المحتمل أن الصورة

المرتبطة من اللبتين هي الصورة النشطة بيولوجيا - و (أو) أنها الصورة اللازمة للإنتقال عبر الحاجز الدموي في المخ .

اللبتين والإنتاج الحيواني Leptin and Animal Production

السمنة في حد ذاتها ليست مشكلة تواجه مربى حيوانات المزرعة - لكن تحسين تركيب النديحة وسرعة ودرجة التسمين والكفاءة الغذائية وكمية الغذاء المتناول والكفاءة للتناسلية كلها صفات ترتبط بالوراثة ولها أهميتها لمربي الحيوانات . واللبتين ربما يمثل واحدا من الأتلة الوراثية (genetic markers) التي قد تسرع في الإنتخاب الوراثي لتحسين صفات حيوانات المزرعة.

وتأثير اللبتين على تمثيل الطاقة في الحيوان لا يرتبط إيجابيا مع كفاءة إنتاج الحيوان . ونظرا لأن اللبتين يسرع إستهلاك الأكسجين وبالتالي توليد الحرارة thermogenesis ومعدل التمثيل الغذائي عن طريق منع عملية القسفرة التأكسدية فإن إستعمال اللبتين أو مشابهاه يكون عديم الفائدة . ولإستفادة من تأثير اللبتين على تمثيل الطاقة فإن إستعمال مضادات اللبتين leptin antagonists لها فائدة إيجابية . وقد أكتشف نوع من طفرات اللبتين تحدث في حامض أميني واحد من الجزئ - وهذا المضاد يحدث زيادة في وزن الفئران (mice) .. وقد يوفر الإستفادة في زيادة سرعة النمو والترسيب المبكر للدهون في الحيوانات ذات الأهمية الإقتصادية .

وهناك تأثيرات واضحة للبتين على العمليات التناسلية . وعلاقة النسيج الدهنى بالجهاز التناسلى من خلال اللبتين علاقة كاملة حيث تتضمن كل أجزاء الجهاز التناسلى : الهيبوثالامس والنخامية والمبيض أو الخصية . بالإضافة لذلك فإن اللبتين قد يتدخل في تنظيم عملية الميتابوليزم فى الجنين والمشيمة والرحم . والتأثيرات المتعددة للبتين على التناسل وعلى تطور الجنين يجعله أحد هرمونات التناسل الحقيقية . وقد يفيد هذا الهرمون فى إحداث البلوغ المبكر فى الحيوانات الصغيرة السن والتي تميل قليلا إلى النحافة - كما يمكن إستعماله لتقصير الفترة من الولادة إلى بداية ظهور الشياخ . وهذه التأثيرات وكذلك دور اللبتين المحتمل فى نمو وتطور الجنين يزيد الكفاءة التناسلية فى الحيوانات المزرعية.

التطبيقات الطبية المحتملة لهرمون اللبتين

Potential Medical Applications for Leptin

حجم الخلية الدهنية يحدد تخليق اللبتين - فالخلايا الدهنية الكبيرة تطلق كمية أكبر من اللبتين عن الخلايا الدهنية الصغيرة حتى تلك المستخلصة من نفس الفرد. ومعظم حالات السمنة في الإنسان تصاحبها زيادة مستوى اللبتين في الدم . وحيث أن الأثر المتوقع للبتين هو إنقاص تناول الغذاء والطاقة وزيادة إستهلاكها - لذا فإن معظم السمنة في الإنسان سببها "عدم الحساسية للبتين الجسم" . والعلاج المناسب في هذه الحالات هو توفير عقار يؤخذ عن طريق الفم لتحسين فعل اللبتين.

إكتشاف مستقبل اللبتين تارجليا ومساعدته عام ١٩٩٥ كان خطوة هامة لفهم كيفية عمل اللبتين . ومن الممكن الآن تفسير سبب المشاكل التتاسلية في حالة النحافة الشديدة أو السمنة الشديدة في النساء .. التي قد يحدث عندهن نقص إفراز اللبتين أو عدم الإستجابة للبتين على التوالي . كما أن لزوم تراكم كميات حرجة من الدهن في الجسم لبدء عملية البلوغ قد يفسر بالحاجة إلى الوصول إلى تركيز كافي من اللبتين لتنشيط محور (الهيپوثالامس - للنخامية - الغدد الجنسية) .

ومعظم الأفراد السمنة تنتج كميات كافية من اللبتين . لكن قد يحدث خلل في الدم مثل وجود أجسام مضادة للبتين leptin antibodies .. أو مضادات اللبتين leptin antagonists . كما قد يحدث خلل في مستقبل اللبتين leptin receptor (كما في حالة db/db mouse، أو fa/fa rat) - أو خلل في نقل الإشارة إلى المخ.

ومن الممكن توقع أثر اللبتين في علاج السمنة في الإنسان من المعلومات عن علاج السمنة في الفئران (mice) . فالنقص في الوزن عند إعطاء اللبتين للفئران يختلف بدرجة كبيرة : فأكثرها حساسية للبتين هي ob/ob mice التي لا تحتوي على لبتين في جسمها ، في حين أن db/db mice لا تستجيب بالمرّة للبتين المعطى من الخارج حيث لا تحتوي على مستقبلات اللبتين . أما الفئران الطبيعية والفئران السمنة نتيجة الغذاء (DIO) diet-induced obesity فهي متوسطة الإستجابة . وقياسا على هذه المعلومات في الفئران فإن أغلبية الأفراد السمنة في الإنسان مستجيبة لإعطاء اللبتين بطريقة مشابهة لما يحدث في DIO mice ؛ في حين أن نسبة ضئيلة في الإنسان لن تستجيب بالمرّة للبتين (في حالة حدوث طفرة في مستقبل اللبتين وتساوي db/db mice التي لا تحتوي على مستقبلات للبتين) ؛ كما أن هناك نسبة

ضئيلة أخرى ستكون حساسة بدرجة كبيرة للببتين وهم يمثلون الأفراد الذى يحدث لهم نقص فى إنتاج الببتين (مثل *ob/ob mice* التى لا تحتوى على لببتين فى جسمها) .



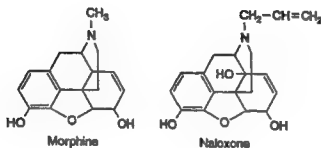
الإندورفينات Endorphins

فى عام ١٩٦٥ إكتشف L¹ فى نخامية البقر بببتد أسماه بيتا إيبو تروريسين β -lipotropin (β -LPH) بسبب تأثيره على النسيج الدهنى . وكتشفت المستقبيلات الأفيونية *opiate receptors* فى المخ وهذه ميزت عن طريق تقاطعها مع مؤبدات الأفيون مثل المورفين morphine ، ومضادات الأفيون مثل naloxone (شكل ١٤-٦) . ثم عزل بببتدين من مخ البقر يتكون كل منهما من خمسة لحماض أمينية ولها نشاط مسكن - وتختلف عن بعضها بحامض أمينى واحد عند النهاية الكربوكسيلية (*leu met*) وسمى هذين الببتيدين الإنكفالينات *enkephalins* (شكل ١٤-٧) .. ولحد هذين الببتيدين (*methionine-enkephalin*) عبارة عن جزء من β -LPH (شكل ١٤-٨) . كما عزلت مجموعة من المواد من المخ والنخامية لها نشاط مسكن للألم ووزنها الجزيئى أكبر من الإنكفالينات وتماثل فى التركيب سلسلة الأحماض الأمينية من ٦١ - ٩١ فى β -LPH وتحتوى فى تركيبها على *met-enkephalin* وسمى هذا الببتيد بيتا إندورفين β -endorphin (الإسم مشتق من *endogenous morphine-like*) . كذلك تم عزل بببتد أفيونى (مخدر) آخر من النخامية الخلفيةسمى الدينورفين *dynorphin* وهو مكون من ١٧ حمض أمينى ويحتوى جزيئه من النهاية الأمينية N-terminus على *leu-enkephalin* (شكل ١٤-٩) . وفاعلية هذا الببتيد أعلى من أى من الببتيديات الأخرى فى الجسم المسكنة للألم *analgesic* لكن دوره الفسيولوجى غير معروف.

تخليق الإندورفينات : خلايا *corticotrophs* و *melanotrophs* فى النخامية تنتج بروتين كبير يحتوى جزيئه على β -LPH و ACTH وسمى هذا البروتين البرولوبيوميلانوكورتين (*POMC*) (شكل ٤-٤) . ويوجد ٤ الباب الرابع) .. وهو مادة بادئة لتكوين β -endorphin و ACTH . ويوجد POMC داخل الحبيبات المفزة فى هذه الخلايا ويمثل كبدائى هرمون إنتاج

ACTH في النخامية الأمامية .. وتكوين α -MSH في الفص الأوسط (β -MSH) توجد كذلك في الفص الأوسط وهي جزء من β -LPH .

وتهدم الإنكفاليينات بسهولة بواسطة الإنزيمات المحللة للبروتين ، أما البيتا إندورفين فهي أكثر ثباتا من الإنكفاليينات .

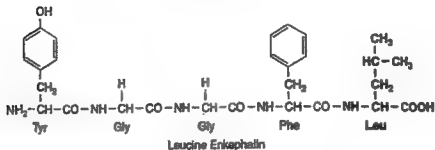
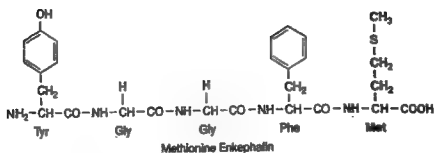


شكل (١٤-٦) تركيب أحد مؤديات مستقبل الأفيوني (المورفين) .. ومضاد لمستقبل أفيوني (النالكسون).

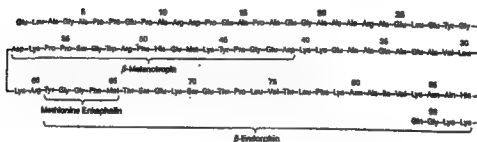
آليات عمل الإندورفينات Endorphins

الإندورفينات تحل (تقلل) سرعة تهيج excitability عديد من الخلايا العصبية في الجهاز العصبي المركزي .. وتحدث نفس الآثار بواسطة المورفين والإيثورفين (مؤديات مخدرة) . وتمنع هذه الآثار وكذلك آثار met-enkephalin بواسطة naloxone .

المستقبلات الأفيونية (المسكنة) opiate receptors تقع قبل التشابك presynaptically في بعض الألياف العصبية . وتعمل الإندورفينات على هذه المستقبلات بتقليل إفراز الدوبامين (DA) والناقلات العصبية الأخرى . وتختلف أماكن هذه المستقبلات مما يشير إلى توسعها وظلّفها فسيولوجية مختلفة . وبإستعمال طرق دوائية وبيوكيميائية وجد أن هذه المستقبلات تنقسم إلى عدة أنواع متميزة :



شكل (١٤-٧): التركيب الجزيئي للإكفيالينات (Met-&Leu-enkephalins).



شكل (١٤-٨): التركيب الجزيئي للبيوتروين (β-LPH) موضحاً مركبات β-MSH ، β-endorphin ، Met-enkephalin

Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu-Arg-Arg-Ile-Arg-Pro-Lys-Leu-Lys-Trp-Asp-Asn-Gln

شكل (١٤-٩) : التركيب الجزيئي للدينورفين (Dynorphin) .

(١) مستقبلات μ receptors . وتتوسط الآثار المسكنة للألم

analgesic actions .. وتنظم بواسطة met-enkephalin .

(٢) مستقبلات δ receptors . وتتوسط السلوك الإنفعالي

emotional behavior وتنظم بواسطة leu-enkephalin .

(٣) مستقبلات κ receptors . وتنظم بواسطة dynorphin .

وجود هذه المستقبلات الأفيونية المختلفة التي تتوسط آثار فسيولوجية مختلفة يشير إلى احتمال (والأمل في) تطوير عقاقير مخدرة opiate drugs التي لها آثار مسكنة للألم ولا تسبب الإدمان addiction . وكما هو الحال في الهرمونات البيبتيدية فإن الإندورفينات تعمل عن طريق :

(١) تثبيط إنزيم الأدينيل سيكلاز adenylate cyclase (AC)

ونقص إنتاج cyclic AMP . لكن مع استعمال المخدر لفترة تزداد الحاجة الجرعات أعلى "لنقص cyclic AMP إلى المستويات التي تم الحصول عليها في البداية بواسطة المخدر . وسبب ذلك أن الخلايا أصبحت أكثر تحملاً tolerant لفعل العقار -- حيث أن الخلايا تخلق كميات أكبر من إنزيم AC .. وعند عدم تناول المخدر (إزالته من الخلايا) تزداد مستويات cyclic AMP في الخلية بدرجة كبيرة وتستجيب بشدة للهرمونات الأخرى المنشطة . وهذا الإنتاج الزائد من cyclic AMP يفسر العلاقة البيوكيميائية لأعراض الإسهاب (الانقطاع) withdrawal symptoms التي تلاحظ في المدمنين عند عدم تناول العقاقير المخدرة .

(٢) كذلك فإن العقاقير والبيبتيدات المخدرة تؤثر على الأنسجة العصبية عن طريق تنشيط إنتاج cyclic GMP.

الإختلالات الفسيولوجية

عند حقن القوارض بصفة مستمرة (infusion) بالإندورفينات يظهر عليها أعراض التحمل tolerance والإعتماد dependence بالنسبة للمخدر . كذلك فإن الحيوانات تنتقل للإعتماد cross-dependent على المورفين (والعكس بالعكس) . وسبب ذلك هو تطابق مستقبلات العقاقير المخدرة (المورفين) والبيبتيدات المخدرة (endorphins) . ومن المحتمل أن مدمنى الهيروين عند مرحلة معينة من الإدمان يعانون من نقص الإندورفينات - حيث يعمل الهيروين عن طريق للتغذية الرجعية المثبطة NFB بمنع إنتاج الإندورفينات من المخ أو النخامية .. وبالتالي يعانى المدمن من نقص هرمونى حقيقى (الإندورفينات) .

الإضطراب العقلى psychosis الذى يحدث فى مرض الشيزوفرانيا (انقسام الشخصية) يحدث نتيجة زيادة إنتاج الدوبامين DA .. وبالتالي زيادة تنشيط مستقبلات الدوبامين . النالوكسون (وهو أحد مضادات الأفيون) يغير بعض أعراض الشيزوفرانيا .. وهذا يشير إلى إحتمال وجود دور للإندورفينات (endorphins) فى ظهور أعراض الشيزوفرانيا .

المراجع

- Chiras,D.D. Human Biology – Health, Homeostasis and the Environment. West Publishing Co., St. Paul (1995).
- Griffin, J. E., and S. R. Ojeda (Eds). Textbook of Endocrine Physiology. Oxford Univ. Press (1996).
- Guyton,A.C. Textbook of Medical Physiology. W. B. Saunders, Philadelphia (1991).
- Hadley, Mac E. Endocrinology. Prentice – Hall, New Jersey (1996).
- Hafez,B., and E.S.E. Hafez (Eds.). Reproduction in Farm Animals. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. (2000).
- Lawrence,T.L.J., and V.R. Fowler. Growth of Farm Animals. CAB International, UK (1997).
- Martin, C. R. Textbook of Endocrine Physiology. The Williams & Wilkins Co., Baltimore (1976).
- Mc Donald, L. E., and M. H. Pineda. Veterinary Endocrinology and Reproduction. Lea & Febiger, Philadelphia (1989).
- O’Riordan,J.L.H., P.G.Malan, and R. P. Gould (Eds.). Essentials of Endocrinology. Blackwell Scientific Publications,Oxford (1988).
- Paxton,M.J. Endocrinology. Wm.C.Brown Publishers, Dubuque, Iowa (1986).
- Sawin,C.T. The Hormones - Endocrine Physiology. Little, Brown & Co., Boston (1969).
- Swenson,M.J. (Ed.). Duke’s Physiology of Domestic Animals. Cornell Univ. Press, Ithaca, New York. (1984).
- Turner,C.D. General Endocrinology. W. B. Saunders, Philadelphia (1966).
- Vander,A.J., J.H. Sherman, and D. S. Luciano.Human Physiology. Mc Graw-Hill, Inc., New York (1994).

Zarrow,M.X., J.M.Yochin, and J.L.Mc Carthy. Experimental Endocrinology. Academic Press, Inc., New York (1964).

Caro, J. F., M. K. Sinha, J. W. Kolaczynski, P. L. Zhong, and R.V.Considine. Leptin : the tale of an obesity gene. Diabetes 45: 1455 – 1462 (1996).

Hossner, K. L. Cellular, molecular and physiological aspects of leptin : potential application in animal production. Can.J. Anim. Sci. 78 : 463 – 472 (1998).

Houseknecht,K.L., C.A.Baile, R.L.Matteri, and M.E.Spurlock. The biology of leptin . A review. J. Anim. Sci. 76 : 1405 – 1420 (1998).

Min,S.H., V.C.Farr, J.Lee, C.G.Prosser, G.J.S.Cooper, and S.R.Davis. Metabolic effects of amylin in lactating goats. J.Aim. Sci. 77 : 1241 – 1248 (1999).

Ramsay,T.G., X.Yan, and C. Morrison. The obesity gene in swine : sequence and expression of porcine leptin. J. Anim. Sci. 76 : 484 - 490 (1998).

محمد صفوت عبد المجيد جادو . فسيولوجيا الغدد للصماء . جولدن ستار للطباعة، القاهرة (١٩٩٦).

مدحت حسين خليل محمد . علم الغدد الصماء . مكتبة المدينة ، العين ، الإمارات العربية المتحدة (١٩٩٧).

رقم الإيداع ٨٢٥٧ / ٢٠٠١
I.S.B.N. 977 - 03 - 0899 - 4

مركز الدلتا للطباعة

٢٤ شارع الدلتا - اسبورتنج - الإسكندرية

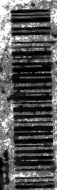
ت: ١٩٢٣-٥٩٠ (٠٣)

هذا الكتاب

علم الغدد الصماء Endocrinology علم حديث نسبياً عرف كعلم مستقل عن العلوم الميولوجية الأخرى في بداية القرن العشرين. ومنذ ذلك التاريخ ظهر كم هائل من البحوث في مجال الهرمونات وعلاقتها بالعمليات الفسيولوجية وبالأمراض التي تصيب الإنسان وغيره من الكائنات الحية. وصاحب ذلك اهتمام كبير بعلاقة الهرمونات بخصوبة وإنتاجية الحيوان الزراعي من اللحم واللبن بهدف رفع كفاءته التناسلية والإنتاجية.

ويهتم هذا الكتاب باستعراض وإيضاح أهم الهرمونات المفردة من عدد وأنسجة جسم الكائن الحي مع بيان دورها الحيوي وفعاليتها ومسيرها داخل الجسم. ويناقش الكتاب أسس آليات التنظيم الهرموني للعمليات الفسيولوجية على المستوى الخلوي والجزيئي. كما تشمل المناقشة الإمكانيات التي لا استخدام الهرمونات في الحالات الطبية والإنتاجية. ويغيد هذا الكتاب الطالب الذي يدرس علم الصماء.. أو المتخصص في مجال الطب البشري البيطري وفي المجال الزراعي.

Amalities Alexandria



0352873

